

**Научно-практическое  
издание**

Зарегистрировано Государственным комитетом РФ по печати. Свидетельство о регистрации средства массовой информации от 16.04.1999 г. № 018703.

Издается ежеквартально.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается с письменного разрешения редакции.

Ссылка на «**ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**» обязательна.

Адрес редакции:  
194044, Санкт-Петербург,  
ул. Академика Лебедева, дом 6  
Тел. (812) 329-7194  
Факс (812) 542-4609

Тираж 150 экз.



© «Вестник Российской военно-медицинской академии»

**Индекс для подписки  
в агентстве «Роспечать» – 70943;  
в агентстве «Прессинформ» – 15389**

# **ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

VESTNIK  
ROSSIJSKOI VOENNO-MEDICINSKOI  
ACADEMII

## **УЧРЕДИТЕЛЬ**

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

**Главный редактор  
А.Я. ФИСУН**



**2018 ПРИЛОЖЕНИЕ 3 (63)**

**Главный редактор****член-корр. РАН****д.м.н. профессор А.Я. Фисун****Редакционная коллегия**

д.м.н. профессор **Котив Б.Н.** (*зам. главного редактора*)  
д.м.н. профессор **Цыган В.Н.** (*зам. главного редактора*)  
д.м.н. профессор **Апчел В.Я.** (*ответственный секретарь*)

д.м.н. профессор **Алексанин С.С.** (*Санкт-Петербург*)  
член-корр. РАН д.м.н. профессор **Бельских А.Н.**  
(*Санкт-Петербург*)  
д.м.н. профессор **Беляев А.М.** (*Санкт-Петербург*)  
д.м.н. профессор **Будко А.А.** (*Санкт-Петербург*)  
д.фарм.н. доцент **Бунин С.А.** (*Санкт-Петербург*)  
д.м.н. профессор **Гайворонский И.В.** (*Санкт-Петербург*)  
академик РАН, д.м.н. профессор **Гайдар Б.В.**  
(*Санкт-Петербург*)  
д.м.н. доцент **Ивченко Е.В.** (*Санкт-Петербург*)  
академик РАН, д.м.н. профессор **Лобзин Ю.В.**  
(*Санкт-Петербург*)  
академик РАН, д.м.н. профессор **Майстренко Н.А.**  
(*Санкт-Петербург*)  
д.м.н. **Мироненко А.Н.** (*Санкт-Петербург*)  
д.фарм.н. профессор **Мирошниченко Ю.В.**  
(*Санкт-Петербург*)  
член-корр. РАН, д.м.н. профессор **Одинак М.М.**  
(*Санкт-Петербург*)  
д.м.н. профессор **Парфенов В.Е.** (*Санкт-Петербург*)  
к.м.н. **Рыжман Н.Н.** (*Санкт-Петербург*)  
д.м.н. профессор **Самохвалов И.М.** (*Санкт-Петербург*)  
академик РАН, д.м.н. профессор **Софронов Г.А.**  
(*Санкт-Петербург*)  
д.м.н. профессор **Халимов Ю.Ш.** (*Санкт-Петербург*)  
академик РАН д.м.н. профессор **Хубулава Г.Г.**  
(*Санкт-Петербург*)  
д.м.н. профессор **Хурцилава О.Г.** (*Санкт-Петербург*)  
д.м.н. профессор **Чепур С.В.** (*Санкт-Петербург*)  
академик РАН д.м.н. профессор **Черешнев В.А.**  
(*Екатеринбург*)  
академик РАН, д.м.н. профессор **Шевченко Ю.Л.**  
(*Москва*)  
д.м.н. профессор **Шелепов А.М.** (*Санкт-Петербург*)  
д.м.н. профессор **Шустов С.Б.** (*Санкт-Петербург*)  
член-корр. РАН д.м.н. профессор **Щербук Ю.А.**  
(*Санкт-Петербург*)  
академик РАН д.м.н. профессор **Ушаков И.Б.** (*Москва*)  
академик РАН д.м.н. профессор **Янов Ю.К.**  
(*Санкт-Петербург*)

**Editor-in-Chief****corresponding member of the Russian Academy  
of Sciences M.D. professor A.Ya. Fisun****Editorial board**

M.D. professor **Kotiv B.N.** (*deputy editor*)  
M.D. professor **Tsygan V.N.** (*deputy editor*)  
M.D. professor **Apchel V.Ya.** (*executive secretary*)

M.D. professor **Alexanin S.S.** (*Saint-Petersburg*)  
corresponding member of the Russian Academy of Sciences  
M.D. professor **Belskikh A.N.** (*Saint-Petersburg*)  
M.D. professor **Belyaev A.M.** (*Saint-Petersburg*)  
M.D. professor **Budko A.A.** (*Saint-Petersburg*)  
D.Ph.S. docent **Bunin S.A.** (*Saint-Petersburg*)  
M.D. professor **Gaivoronskiy I.V.** (*Saint-Petersburg*)  
academician of the Russian Academy of Sciences  
M.D. professor **Gaidar B.V.** (*Saint-Petersburg*)  
M.D. docent **Ivchenko E.V.** (*Saint-Petersburg*)  
academician of the Russian Academy of Sciences  
M.D. professor **Lobzin Yu.V.** (*Saint-Petersburg*)  
academician of the Russian Academy of Sciences  
M.D. professor **Maistrenko N.A.** (*Saint-Petersburg*)  
M.D. **Mironenko A.N.** (*Saint-Petersburg*)  
D.Ph.S. professor **Miroshnichenko Yu.V.** (*Saint-Petersburg*)  
corresponding member of the Russian Academy of Sciences  
M.D. professor **Odinak M.M.** (*Saint-Petersburg*)  
M.D. professor **Parfienov V.E.** (*Saint-Petersburg*)  
C.M.S. **Ryzhman N.N.** (*Saint-Petersburg*)  
M.D. professor **Samokhvalov I.M.** (*Saint-Petersburg*)  
academician of the Russian Academy of Sciences  
M.D. professor **Sofronov G.A.** (*Saint-Petersburg*)  
M.D. professor **Khalimov Yu. Sh.** (*Saint-Petersburg*)  
academician of the Russian Academy of Sciences  
M.D. professor **Khubulava G.G.** (*Saint-Petersburg*)  
M.D. professor **Khurtsilava O.G.** (*Saint-Petersburg*)  
M.D. professor **Chepur S.V.** (*Saint-Petersburg*)  
academician of the Russian Academy of Sciences  
M.D. professor **Chereshnev V.A.** (*Ekaterinburg*)  
academician of the Russian Academy of Sciences  
M.D. professor **Shevchenko Yu.L.** (*Moscow*)  
M.D. professor **Shelepov A.M.** (*Saint-Petersburg*)  
M.D. professor **Shustov S.B.** (*Saint-Petersburg*)  
corresponding member of the Russian Academy of Sciences  
M.D. professor **Scherbuk Yu.A.** (*Saint-Petersburg*)  
academician of the Russian Academy of Sciences  
M.D. professor **Ushakov I.B.** (*Moscow*)  
academician of the Russian Academy of Sciences  
M.D. professor **Yanov Yu.K.** (*Saint-Petersburg*)

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов,  
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций  
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНТИ

Главное военно-медицинское управление Министерства обороны Российской Федерации  
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова  
Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга  
Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи  
им. И.И. Джанелидзе  
Научный центр неврологии  
Всероссийское общество неврологов  
Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений  
Национальная ассоциация по борьбе с инсультом  
Ассоциация неврологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области

Всероссийская научно-практическая конференция

# **ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ И СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

посвященная 150-летию со дня рождения  
Михаила Николаевича Жуковского

**Санкт-Петербург, 16-17 ноября 2018 года**

**МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ**

Санкт-Петербург  
2018

**Почетный президент конференции:**

Тришкин Д.В. (Москва)

**Председатели конференции:**

Фисун А.Я., чл.-кор. РАН (Санкт-Петербург)

Котив Б.Н., профессор (Санкт-Петербург)

Литвиненко И.В., профессор (Санкт-Петербург)

Одинак М.М., чл.-кор. РАН (Санкт-Петербург)

**Программный комитет конференции:**

Амелин А.В., профессор (Санкт-Петербург)

Багненко С.Ф., академик РАН (Санкт-Петербург)

Базилевич С.Н., доцент (Санкт-Петербург)

Баранцевич Е.Р., профессор (Санкт-Петербург)

Бисага Г.Н., профессор (Санкт-Петербург)

Бунин С.А., д.фарм.н. (Санкт-Петербург)

Власов А.Ю., к.м.н. (Москва)

Вознюк И.А., профессор (Санкт-Петербург)

Волкова Л.И., профессор (Екатеринбург)

Гайдар Б.В., академик РАН (Санкт-Петербург)

Гехт А.Б., профессор (Москва)

Гузева В.И., профессор (Санкт-Петербург)

Гусев Е.И., академик РАН (Москва)

Дидур М.Д., профессор (Санкт-Петербург)

Дубина М.В., академик РАН (Санкт-Петербург)

Дыскин Д.Е., д.м.н. доцент (Санкт-Петербург)

Емелин А.Ю., профессор (Санкт-Петербург)

Железняк И.С., д.м.н. доцент (Санкт-Петербург)

Живолупов С.А., профессор (Санкт-Петербург)

Заславский Л.Г., профессор (Санкт-Петербург)

Иванова Н.Е., профессор (Санкт-Петербург)

Иллариошкин С.Н., чл.-кор. РАН (Москва)

Искра Д.А., профессор (Санкт-Петербург)

Клочева Е.Г., профессор (Санкт-Петербург)

Коваленко А.П., к.м.н. (Санкт-Петербург)

Красаков И.В., к.м.н. (Санкт-Петербург)

Кувшинов К.Э., к.м.н. (Москва)

Левин О.С., профессор (Москва)

Лобачев И.В., доцент (Санкт-Петербург)

Лобзин В.Ю., д.м.н. доцент (Санкт-Петербург)

Лобзин С.В., профессор (Санкт-Петербург)

Мельникова Е.В., профессор (Санкт-Петербург)

Михайленко А.А., профессор (Санкт-Петербург)

Михайлов В.А., профессор (Санкт-Петербург)

Наумов К.М., к.м.н. (Санкт-Петербург)

Незнанов Н.Г., профессор (Санкт-Петербург)

Овчинников Д.В., к.м.н. (Санкт-Петербург)

Овчинников Ю.В., профессор (Москва)

Парфенов В.Е., профессор (Санкт-Петербург)

Пилипенко В.В., д.м.н. (Санкт-Петербург)

Пирадов М.А., академик РАН (Москва)

Полушин Ю.С., академик РАН (Санкт-Петербург)

Помников В.Г., профессор (Санкт-Петербург)

Пономаренко Г.Н., профессор (Санкт-Петербург)

Реутский И.А., к.м.н. (Санкт-Петербург)

Руденко Д.И., профессор (Санкт-Петербург)

Рыжман Н.Н., доцент (Санкт-Петербург)

Савелло А.В., д.м.н. (Санкт-Петербург)

Самарцев И.Н., к.м.н. (Санкт-Петербург)

Свистов Д.В., доцент (Санкт-Петербург)

Скоромец А.А., академик РАН (Санкт-Петербург)

Скрипченко Н.В., профессор (Санкт-Петербург)

Скулябин Д.И., к.м.н. (Санкт-Петербург)

Сорокоумов В.А., профессор (Санкт-Петербург)

Софронов Г.А., академик РАН (Санкт-Петербург)

Столяров И.Д., профессор (Санкт-Петербург)

Стулин И.Д., профессор (Москва)

Тихомирова О.В., д.м.н. (Санкт-Петербург)

Тотоян Н.А., профессор (Санкт-Петербург)

Трашков А.П., к.м.н. (Гатчина)

Трофимова Т.Н., профессор (Санкт-Петербург)

Труфанов А.Г., д.м.н. (Санкт-Петербург)

Труфанов Г.Е., профессор (Санкт-Петербург)

Улитин А.Ю., профессор (Санкт-Петербург)

Федин А.И., профессор (Москва)

Федорова Н.В., профессор (Москва)

Цыган В.Н., профессор (Санкт-Петербург)

Шамрей В.К., профессор (Санкт-Петербург)

Шулешова Н.В., профессор (Санкт-Петербург)

Щеголев А.В., д.м.н. доцент (Санкт-Петербург)

Щербак С.Г., профессор (Санкт-Петербург)

Щербук Ю.А., академик РАН (Санкт-Петербург)

Янишевский С.Н., д.м.н. доцент (Санкт-Петербург)

Яхно Н.Н., академик РАН (Москва)

**Секретарь конференции:**

Цыган Н.В., д.м.н. доцент (Санкт-Петербург)



*Дорогие коллеги!*

*Приветствую организаторов, участников и гостей Всероссийской научно-практической конференции «Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы», посвященной 150-летию со дня рождения Михаила Николаевича Жуковского.*

*На протяжении многих десятилетий коллектив кафедры и клиники нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова вносит существенный вклад в подготовку военных врачей, совершенствование организации и оказания неврологической помощи военнослужащим Министерства обороны Российской Федерации.*

*Высокая медицинская и социальная значимость заболеваний нервной системы требует дальнейшего совершенствования их персонифицированной профилактики и лечения, направленных на увеличение продолжительности и качества жизни населения.*

*Уверен, что совместная работа в рамках научно-практической конференции придаст новый импульс развитию превентивных и инновационных аспектов оказания медицинской помощи военнослужащим, заложит основы научных исследований в сфере нейронаук для дальнейшего развития военной медицины и гражданского здравоохранения Российской Федерации.*

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Д. Тришкин'. The signature is stylized with large, flowing loops.

*Начальник Главного военно-медицинского управления  
Министерства обороны Российской Федерации*

*Д. Тришкин*



*Глубокоуважаемые участники конференции!*

*На протяжении 220 лет учебная, научная и клиническая деятельность Военно-медицинской академии является фундаментом для сохранения и укрепления здоровья военнослужащих нашей страны.*

*Основы современной системы оказания неврологической помощи в мирное и военное время сформированы многолетним трудом сотрудников и учеников «кафедры нервных болезней и болезней, сопряженных с расстройством умственных способностей», созданной решением Конференции Медико-хирургической академии 27 февраля 1860 г. и явившейся первой подобной кафедрой в России.*

*Ординарный профессор по кафедре нервных болезней Императорской Военно-медицинской академии Михаил Николаевич Жуковский был передовым учёным конца XIX и начала XX века, оставившим глубокий след в развитии экспериментальной и клинической неврологии. Дальнейшее развитие неврологической научной школы в стенах Военно-медицинской академии внесло значительный вклад в понимание патогенеза, создание новых направлений в диагностике, лечении и реабилитации при дегенеративных и сосудистых заболеваниях нервной системы, составляющих междисциплинарную основу современной клинической медицины.*

*Сердечно приветствую участников и организаторов конференции, посвященной 150-летию со дня рождения Михаила Николаевича Жуковского, желаю Вам интересной и плодотворной работы, которая позволит найти ответы на самые сложные вопросы неврологии и смежных специальностей.*

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'А. Фисун'. The signature is fluid and stylized, with a long horizontal stroke extending to the left.

*С пожеланиями успехов!*

*Начальник Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова,  
член-корреспондент РАН*

**А. Фисун**

## НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

---

### МИХАИЛ НИКОЛАЕВИЧ ЖУКОВСКИЙ (К 150-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Литвиненко И.В., Михайленко А.А., Аношина Е.А., Хлыстов Ю.В.

*ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург*

Крупный и яркий отечественный невролог М.Н. Жуковский родился 31 декабря (18 декабря по старому стилю) 1868 г. в Казанской губернии. После окончания гимназии в 1887-1891 гг. обучался в Казанском университете. Учеба была настолько успешной, что по окончании университетского курса ему было предложено место работы на кафедре химии университета. Однако молодой ученый предпочел продолжить в 1891-1895 гг. образование в Военно-медицинской академии (ВМА). ВМА он окончил со степенью «лекарь с отличием», что давало ему право на участие в конкурсе для научного усовершенствования. По результатам конкурса М.Н. Жуковский на избранной им кафедре нервных и душевных болезней был оставлен на 3 года «с содержанием от казны».

К концу срока повышения квалификации он представил диссертационную работу «О влиянии мозговой коры и подкорковых узлов на дыхание» [6], которая на докторском диспуте была высоко оценена рецензентами, в том числе и В.М. Бехтеревым. Вскоре комиссия по рассмотрению научных трудов кандидатов для направления в двухлетнюю научную командировку в Европу представила список из 10 человек. Конференцией ВМА были избраны В.Н. Тонков, М.Н. Жуковский, В.И. Ширшов.

М.Н. Жуковский слушал лекции крупнейших французских, австрийских, немецких неврологов и психиатров (Дежерина, Бабинского, Раймона, Бриссо, Крафт-Эбинга, Оберштейнера, Солли и др.), работал в лаборатории Мари, поликлинике Менделя, институте И.И. Мечникова.

После возвращения на родину комиссия «для клинического испытания доктора Жуковского» ходатайствовала о принятии его в приват-доценты ВМА. 23 декабря 1901 г. последовало соответствующее согласие Военного Министра. На кафедре нервных и душевных болезней М.Н. Жуковский читал курс анатомии, физиологии и гистологии нервной системы, с 1904 г. – курс по семиотике и диагностике нервных болезней. С 1904 г. он также заведовал нервным отделением клиники.

М.Н. Жуковский принимал активное участие в становлении Психоневрологического института (читал лекции, организовал клинику эпилепсии и др.). 4 сентября 1907 г. он был утвержден в звании профессора. К этому времени он становится всесторонне образованным и сложившимся клиницистом, педагогом, ученым. Его научное наследие характеризуется многообразием творческих интересов: его внимание привлекали вопросы гистологии и гистопатологии нервной системы, экспериментальной физиологии ЦНС, неврологической семиотики, клинической медицины, бальнеологии.

М.Н. Жуковский [2] «одним из первых в отечественной медицине изучил центральные регуляторные механизмы дыхания» (с. 460) и «первым в России» [8;9] применил метод импрегнации азотнокислым серебром (метод Рамон-Кахалы) для изучения структуры нейрона...» (с. 461). Он также одним из первых в нашей стране стал изучать влияние лития на нервную систему [3].

Тщательное изучение анатомии и функций лобных долей [4; 5] позволило автору резюмировать [5]: лобная доля является «центром интеллектуальной деятельности», «в нашей психической жизни лобная доля играет, быть может, но... не единственную роль...» (с. 916), что могло служить серьезным возражением использованию лоботомии с терапевтической целью.

Работы М.Н. Жуковского о БАС [7; 10] считаются классическими, а его классификация клинических форм БАС широко используется до настоящего времени. Результаты предпринятого М.Н. Жуковским по рекомендации В.М. Бехтерева обследования и изучения курортов Крыма, Черноморского побережья, Минеральных вод Северного Кавказа были использованы во время последовавших войн для реабилитации раненых и больных неврологического профиля. Одной из важнейших работ М.Н. Жуковского является его статья о подошвенно-пальцевом патологическом рефлексе [11]. Несмотря на то, что открытие нового рефлекса имело достаточно широкий резонанс в отечественной неврологической литературе, тем не менее, как в нашей, так и в зарубежной литературе было немало авторов с более поздними публикациями, стремившимися приписывать себе первооткрывательство рефлекса. Тщательный анализ литературных источников неопровержимо свидетельствует о безусловном приоритете М.Н. Жуковского в описании и адекватной трактовке искомого феномена.

Для рефлекса с мировой известностью единственно исторически справедливым и обоснованным эпонимом является название «рефлекс Жуковского», рефлекс, который сегодня входит в схему обязательного неврологического осмотра и представлен во всех учебных пособиях и руководствах по нервным болезням [13; 14; 15].

Творческая зрелость и многогранность личности ученого не остались незамеченными в Министерстве народного просвещения. Министр Л.А. Кассо предложил М.Н. Жуковскому заместить вакантную кафедру нервных и душевных болезней в Московском университете.

Проявить неуважение по отношению к более старшему коллеге В.К. Роту, который в знак протеста против неправомерных действий власти покинул университет, М.Н. Жуковский не мог и поэтому отказался от лестного предложения, что стоило ему серьезных осложнений в служебной карьере. Л.А. Кассо сделал все, чтобы в конкурсе на замещение вакантной должности профессора кафедры нервных и душевных болезней Саратовского университета в 1912 г. победил не столичный профессор М.Н. Жуковский, а провинциальный доцент А.М. Левковский [1].

Однако уже в следующем году по истечении срока «выслуги лет» у В.М. Бехтерева образовалась вакантная должность на родной кафедре. В конкурсе предварительно принимали участие М.Н. Жуковский, Л.М. Пуссеп, В.М. Нарбут, В.К. Хорошко. При баллотировке в заседании Конференции ВМА беспрекословную победу одержал М.Н. Жуковский, который 15 декабря 1914 г. был утвержден в должности профессора ВМА по кафедре нервных болезней.

Начало руководства кафедрой М.Н. Жуковским было многообещающим. 19 сентября 1915 г. М.Н. Жуковским было организовано первое научное собрание врачей клиники нервных болезней с участием ведущих неврологов и психиатров – В.М. Бехтерева, Л.В. Блуменау, П.Б. Ганнушкина, М.П. Никитина, М.И. Аствацатурова, Е.Л. Вендеровича и др. В ходе оживленной дискуссии гости выражали «искреннее удовлетворение» представленными интересными и содержательными докладами М.Н. Жуковского, В.Я. Анфимова, Б.С. Дойникова, А.В. Агапова [12].

К великому сожалению это совещание врачей клиники под руководством М.Н. Жуковского оказалось последним: сахарный диабет неуклонно прогрессировал и 29 января (16 января) 1916 г. в состоянии диабетической комы М.Н. Жуковский ушел из жизни.

В.П. Осипов [16] посвятил однокурснику трогательные слова: Михаил Николаевич «являлся любимым и уважаемым преподавателем и учителем, врачом и человеком» (с. 36). Имя М.Н. Жуковского прочно вошло в историю отечественной неврологии [2]: «М.Н. Жуковский был передовым ученым конца XIX и начала XX века, оставившим глубокий след в развитии экспериментальной и клинической неврологии» (с. 461).

#### Литература

1. Акимов, Г.А. Михаил Николаевич Жуковский / Г.А. Акимов, А.Е. Архангельский. – Л: ВМедА 1986. – 50 с.
2. Архангельский, Г.В. Михаил Николаевич Жуковский (К 50-летию со дня смерти) / Г.В. Архангельский // Журн. невропат. псих. – 1967- Т. 67. №3. – С. 460-461.
3. Жуковский, М.Н. О влиянии солей лития на возбудимость мозговой коры и периферических нервов / М.Н. Жуковский // Обзор. псих., неврол. эксперим. психолог. – 1897. – № 10. – С.757-762.
4. Жуковский, М.Н. Об анатомических связях лобных долей / М.Н. Жуковский // Обзор. псих. неврол. эксперим. психолог. – 1897. – № 9. – С.674-676.
5. Жуковский, М.Н. О функциях лобных долей / М.Н. Жуковский // Обзор. псих. неврол. эксперим. психолог. – 1897. – № 12. – С. 905-916.
6. Жуковский, М.Н. О влиянии мозговой коры и подкорковых узлов на дыхание: Дисс.... доктора медицины / М.Н. Жуковский. – СПб: ВМА.1898 – 232 с.
7. Жуковский, М.Н. К патологической анатомии амиотрофического бокового склероза с бульбарным началом / М.Н. Жуковский // Обзор. псих. неврол. эксперим. психолог. – 1904. - №8. – С. 561-574.
8. Жуковский, М.Н. К учению о тонком строении нервной клетки и ее отростков / М.Н. Жуковский // Обзор. псих. неврол. эксперим. психолог. – 1905. - № 3. – С. 229-231.



9. Жуковский, М.Н. Новый метод Ramon у Сајаl'a / М.Н. Жуковский // Обозр. псих. неврол. эксперим. психолог. – 1905. - № 5. – С. 321-329.
10. Жуковский, М.Н. О патолого-анатомических изменениях центральной нервной системы в одном случае амиотрофического бокового склероза / М.Н. Жуковский // Обозр. псих. неврол. эксперим. психолог. – 1906. - № 6. – С. 401-413.
11. Жуковский, М.Н. О подошвенно-пальцевом сгибательном феномене / М.Н. Жуковский // Обозр. псих. неврол. эксперим. психолог. – 1910. - № 4. – С. 200-201.
12. Из научных совещаний врачей, работающих в клинике нервных болезней при Императорской Военно-медицинской академии // Психиатрическая газета. – 1915. - № 20. – С. 333-336.
13. Михайленко, А.А. Подошвенно-пальцевой рефлекс: к восстановлению приоритета профессора Военно-медицинской академии М.Н. Жуковского / А.А. Михайленко [и др.] // Вестник Рос. Воен.-мед. акад. – 2003. – №1. – С.89-91.
14. Михайленко, А.А. История отечественной неврологии. Петербургская неврологическая школа / А.А. Михайленко. – СПб: Фолиант, 2007. – С. 249-255.
15. Михайленко, А.А. Стопные патологические рефлексы / А.А. Михайленко, Е.А. Аношина, Н.А. Гусева. – Патологические рефлексы в неврологии. – СПб: Фолиант, 2017. – С. 19-77.
16. Осипов, В.П. Проф. М.Н. Жуковский. Некролог / В.П. Осипов // Психиатрическая газета. – 1916. – № 3. – С. 35-36.

*DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-5-7*

## МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ – НОВАЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ?

Абдурасулова И.Н.

ИЭМ, Санкт-Петербург

В настоящее время общепризнано, что сбалансированный микробиоценоз в кишечнике, где сосредоточено большинство микроорганизмов, важен для нормальной жизнедеятельности организма. Микробиота кишечника способствует усвоению питательных веществ, участвует в поддержании целостности барьеров организма-хозяина, обеспечивает «колониционную» резистентность, синтезирует нейротрансмиттеры, витамины, другие биологически активные вещества, влияет на развитие / функционирование иммунной и нервной системы. Изменение образа жизни людей, питания, использование антибиотиков и других лекарственных средств, стрессы могут разбалансировать состав населяющих кишечник микроорганизмов, что может стать причиной многих заболеваний. Имеется ряд данных, указывающих на роль микробиоты кишечника в развитии рассеянного склероза (РС) – аутоиммунного демиелинизирующего заболевания ЦНС, поражающего людей трудоспособного возраста и приводящего к инвалидизации заболевших. Основные симптомы и патологические процессы, характерные для РС, воспроизводятся в модели на животных – экспериментальном аллергическом (аутоиммунном) энцефаломиелите (ЭАЭ). Именно на экспериментальной модели впервые показано непосредственное участие синантропной микробиоты в развитии заболевания [1].

Основными этапами патогенеза ЭАЭ / РС являются: увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), в результате чего становится возможным выход мозговых антигенов в кровотоки; сенсибилизация этими антигенами Th17 / Th1 клеток; миграция активированных Т-клеток в ЦНС; запуск нейровоспаления и аутоиммунных реакций с участием астроцитов и микроглии; демиелинизация и повреждение (гибель) олигодендроцитов; гибель аксонов и нейронов. Показано, что микробиота кишечника может влиять на все ключевые патогенетические звенья.

Микробиота кишечника может влиять на проницаемость ГЭБ [2], дифференцировку Th17 клеток [3]. Не только патогенные, но и симбиотические бактерии (*Escherichia coli*, *Lactobacillus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Streptococcus spp.*), населяющие кишечник, имеют в своих белках потенциально энцефалитогенные последовательности [4], а клеточные стенки бактерий могут выполнять функцию адьюванта. То есть, кишечник – уникальный компартмент, где высока вероятность образования Th17 клеток и комплекса иммуноген-адьювант, который необходим для их активации.

Считается, что в норме в кишечнике наблюдается баланс видов бактерий, которые стимулируют дифференцировку Th17 клеток и видов бактерий, которые стимулируют дифференцировку Treg клеток. Нарушение этого баланса с увеличением первых или уменьшением последних – состояние дисбиоза – является важным фактором развития различных заболеваний. Clemente J.C. с соавторами (2012) высказали предположение, что в развитии РС ключевым моментом является дисбиоз. Это предположение нашло подтверждение в наших экспериментальных и клинических исследованиях. У крыс с индуцированным ЭАЭ мы выявили изменение состава микробиоты кишечника, которое характеризуется как дисбиоз, причем изменения различались у животных с симптомами заболевания и бессимптомным течением [5]. У пациентов с РС обнаружены сходные качественные изменения состава микробиоты кишечника, причем у пациентов отмечалась гетерогенная картина дисбиоза, выявлялись межполовые различия [6], а также разные профили кишечной микробиоты у пациентов, получающих разные иммуномодулирующие препараты [7]. Гетерогенность дисбиоза при РС отмечают также Miyaki с соавт. (2015) [8]. Можно предположить, что различные паттерны микробного сообщества могут отражать гетерогенную клинико-патоморфологическую картину, а также длительность и тяжесть заболевания, периоды ремиссий и обострений, влияние проводимой терапии.

Если кишечная микробиота вовлекается в развитие РС, то она может представлять новую патогенетическую мишень для воздействия. В литературе имеются данные о влиянии диеты, антибиотиков и пробиотиков на течение ЭАЭ.

Диета с ограничением калорий ослабляла симптомы ЭАЭ, тогда как высокое содержание в пище жиров или соли увеличивало у мышей тяжесть ЭАЭ [9]. Изменение традиционного пищевого рациона, и переход на «западный тип» диеты в Японии привел к росту числа заболевших РС.

Применение миноциклина – антибиотика широкого спектра действия предотвращало развитие или ослабляло тяжесть ЭАЭ у животных и оказывало протективное действие в клинических исследованиях [10].

Наконец, в исследованиях на животных показано, что введение пробиотических бактерий на основе видов, обычно населяющих кишечник (*Bifidobacterium spp*, *Lactobacillus spp*, *Bacteroides fragilis*, *Pediococcus acidilactici*, *Enterococcus faecium L-3*, *Escherichia coli Nissle 1917*), снижает тяжесть ЭАЭ. Эти исследования дают убедительные доказательства модуляции иммунного ответа пробиотическими видами бактерий при ЭАЭ.

Таким образом, все больше исследований демонстрирует вовлечение симбиотических и оппортунистических видов бактерий в развитие ЭАЭ у животных, причем действие разных видов независимо от патогенности может быть как защитным, так и усугубляющим заболевание. Направленность действия может зависеть от окру-

жающей среды и взаимодействия с другими видами микроорганизмов, проживающими в том же компартменте. Состав микробиоты может оказать влияние на иммунный статус хозяина и повлиять на развитие и / или прогрессирование РС, поэтому регуляция микробиоценоза кишечника у пациентов с РС может представлять новую терапевтическую стратегию. Наиболее вероятным средством для такой коррекции являются пробиотики, тем более, что у большинства пациентов с РС на фоне дисбиоза отмечаются расстройства функций ЖКТ.

#### Литература

1. Berer, K. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination / K. Berer, M. Mues, M., Koutrolos, Z.A., Rasbi, M., C. Boziki Johner, H. Wekerle, G. Krishnamoorthy // *Nature*. – 2011. – 479 (7374) – P. 538–541.
2. Braniste, V. The gut microbiota influences blood brain barrier permeability in mice / M. Al-Asmakh, C. Kowal A.F. Abaspour A.Toth, A. Korecka, N. Bakocevic, Ng L.G., P Kundu., B. Gulyas, C. Halldin, K. Hulthenby H Nilsson., H.Hebert, B.T., Volpe, B Diamond., S. Pettersson // *Sci. Transl. Med.* – 2014. – 6 (263) – P. 263-278.
3. Ivanov, I.I. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria / K. Atarashi, N. Manel, E.L. Brodie, T. Shima, U. Karaoz, D., Wei K.C., Goldfarb C.A., Santee S.V., Lynch T., Tanoue A., Imaoka K., Itoh K., Takeda Y., Umesaki K., Honda D.R. Littman // *Cell*. – 2009. – 139 (3) – P. 485–498.
4. Westall F.C. Molecular mimicry revisited: gut bacteria and multiple sclerosis / F.C. Westall // *J. Clin. Microbiol.* – 2006. – 44 (6) – P. 2099–2104.
5. Абдурасулова И.Н. Изменение качественного и количественного состава кишечной микробиоты у крыс в течение экспериментального аллергического энцефаломиелимита / И.Н., Абдурасулова Е.А., Тарасова А.В., Мацулевич А.В. Елисеев, Е.И. Ермоленко А.Н., Суворов. В.М. Клименко // *Рос. Физиол. Ж.* – 2015. – 101 (11) – С. 1235-1249.
6. Абдурасулова И.Н. При рассеянном склерозе изменяется качественный и количественный состав микробиоты кишечника / И.Н., Абдурасулова Е.А., Тарасова Е.И., Ермоленко А.В., Елисеев А.В., Мацулевич Г.Н., Бисага Д.И. Скулябин А.Н. Суворов В.М. Клименко // *Мед. акад. журнал.* – 2015. – 15 (3) – С. 55-67.
7. Абдурасулова И. Н. Особенности состава микробиоты кишечника у пациентов с рассеянным склерозом, получающих разные ПИТРС / И. Н., Абдурасулова Е. А., Тарасова И. Г., Никифорова А. Г., Ильвес Е. В., Ивашкова А. В., Мацулевич А. Е., Татаринов Л. В., Шангина Е. И., Ермоленко В. М., Клименко И. Д., Столяров А. Н. Суворов // *Ж. Неврол. и Псих. им. С.С. Корсакова.* – 2018. – 118 (8-2) С. 62-69.
8. Miyake S. Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to Clostridia XIVa and IV clusters / S. Kim W. Suda, K, Oshima M, Nakamura T, Matsuoka N, Chihara A, Tomita W, Sato SW, Kim H, Morita M, Hattori T, Yamamura // *PLoS One.* -2015 – 10(9) P.e0137429
9. Kleiweiefeld M. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells / M. Kleiweiefeld, A. Manzel J., Titze H., Kvakani N., Yosef R.A., Linker D.N., Muller D.A. Hafler // *Nature.* – 2013. – 496 (7446) – P. 518–522.
10. Zabad R.K., The clinical response to minocycline in multiple sclerosis is accompanied by beneficial immune changes: A pilot study / R.K., Zabad L.M., Metz T.R., Todoruk Y., Zhang J.R., Mitchell M., Yeung D.G., Patry R.B., Bell V.W. Yong // *Mult. Scler.* – 2007. – 13 (4) – P. 517–526.

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-8-9

## НЕМОТОРНЫЕ СИМПТОМЫ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ДИСТОНИИ

Авсейцева Т.Ю., Иволгин А.Ф.

3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого, г. Красногорск

Дистония – это неврологический синдром, характеризующийся продолжительными мышечными сокращениями, которые приводят к насильственным (непроизвольным), устойчивым повторяющимся движениям и формированию скручивания и аномальных поз в вовлеченной части тела. Дистонические движения следует отличать от других гиперкинетических непроизвольных движений, таких как хорей, миоклонус, тремор или тики.

Цервикальная дистония (ЦД) или спастическая кривошея поражает мышцы шеи и, в большинстве случаев, плечевого пояса. Это относительно частое расстройство движения, которое обычно поражает людей в лучшие годы их жизни с предполагаемой распространенностью 5,7 / 100 000 в Европе. Средний возраст дебюта заболевания – 42 года, когда большинство людей находятся в трудоспособном возрасте, имеют и содержат собственные семьи, а также ведут активную социальную жизнь. Хотя ЦД классически описывается как несколько более распространенная у женщин, по европейским данным, мужчины и женщины болеют одинаково часто [3]. Это хроническое, инвалидизирующее и часто осложняющееся сильными болями заболевание, к которому пациенты не могут адаптироваться в течение всей оставшейся жизни. Таким образом, неудивительно, как показывают исследования, что люди с диагнозом «спастическая кривошея» работают в среднем не более 3 лет после того, как им сообщают о диагнозе, и они увольняются приблизительно на 10 лет раньше, чем в популяции [8]. Общепризнанным является тот факт, что спастическая кривошея часто не диагностируется вовремя, и таким образом невозможным становится оказание полноценного и своевременного лечения [1].

Клинически преобладающее направление напряжения мышц позволяет идентифицировать следующие основные варианты ЦД: поворот или наклон головы (или шеи), а также шифт головы. У большинства пациентов (66%) отмечается комбинация этих вариантов (сложная ЦД). У более половины пациентов дополнительным симптомом является тремор головы, у приблизительно четверти пациентов присутствует тремор рук [2].

Для оценки степени выраженности дистонического гиперкинеза при ЦД, болевого синдрома с ней ассоциированного, а также качества жизни у пациентов с дистонией, существует множество шкал, из них самые известные это TWSTRS (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale) и Tsui. TWSTRS включает три субшкалы – тяжести дистонии, степень инвалидизации и уровень болевого синдрома. Шкала Tsui состоит из четырех подразделов (движение, продолжительность, поднятие плеча и тремор). Оценка уровня болевого синдрома присутствует только в шкале TWSTRS, и ни одна из двух вышеописанных шкал не оценивает качество жизни пациента. В то же время наиболее полными, охватывающими весь синдромологический комплекс дистонии, является Опросник пациентов с краниоцервикальной дистонией (Cranio-cervical Dystonia Questionnaire (CDQ-24) [14], а также Шкала воздействия цервикальной дистонии на здоровье пациента (The Cervical Dystonia Impact Profile (CDIP-58) [15] CDQ-24 в первую очередь используется как инструмент для оценки качества жизни. CDIP-58 оценивает влияние дистонии на здоровье пациента в целом, содержит восемь субшкал (дискомфорт и насильственные движения в области шеи и головы, боль, функция верхних конечностей, ходьба, сон, раздражительность, настроение, социальная адаптация) [14, 15].

**Депрессия, тревожные расстройства и социальные фобии при ЦД.** Хотя насильственные движения и являются ведущими в структуре заболевания, прочие ассоциированные с дистонией симптомы, такие как боль и психопатологические расстройства, вносят значительный вклад в инвалидизацию. Недвигательные (немоторные) симптомы дистонии – боль, депрессия, тревожность, социальные фобии – это характерные клинические проявления, которые, наряду с моторными симптомами, составляют клиническую картину заболевания, существенно влияют на качество жизни пациентов [12, 13].

Психические расстройства широко распространены у пациентов с дистонией и способны значительно ухудшить качество жизни. Наиболее часто встречаются тревожные расстройства, такие как социальные фобии, а также депрессивные расстройства и эмоционально-волевые нарушения. Дебют психических расстройств у пациентов с дистонией нередко предшествует возникновению двигательных симптомов, что указывает на то, что патофизиология дистонии сама по себе способствует возникновению психических расстройств. Существует гипотеза, основанная на изучении преимущественно фокальных форм дистоний о том, что тревожные расстройства и эмоционально-волевые нарушения являются неотъемлемой частью патогенеза дистонии. Стресс или усталость могут вызвать усиление симптомов ЦД, в то время как такие факторы, как релаксация и полноценный сон обычно облегчают течение заболевания. Результаты клинических наблюдений позволяют говорить о роли эмоционально-волевых нарушений в контексте болевого синдрома (который является вторичным при ЦД) [4]. Имеющиеся данные подчеркивают необходимость включения в объем обследования пациентов с дистониями обязательной оценки психического статуса. Это позволит улучшить представления о дистонии и повысить эффективность лечения как самой дистонии, так и психических расстройств, ассоциированных с ней. Для коррекции психических расстройств, ассоциированных с ЦД, используются бензодиазепины, бета-блокаторы, трициклические антидепрессанты.

**Болевой синдром при цервикальной дистонии.** Болевой синдром является важным немоторным проявлением дистонии и в свою очередь служит дополнительным источником ухудшения качества жизни. Несмотря на то, что боль возникает у 70% пациентов с цервикальной дистонией и у значительной части пациентов с дистонией конечностей, ей не уделяется должного внимания в процессе лечения, а также клинических исследованиях [8]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что терапевтические методы, способные снизить выраженность дистонии, также облегчают болевой синдром. Возникновение и выраженность болевого синдрома находится в прямой зависимости с продолжительностью и амплитудой тортиколла (и/или тортикапута), а также с наличием клонического компонента в структуре гиперкинеза. Механизм боли при ЦД изучен не до конца. Имеющиеся клинические наблюдения свидетельствуют о снижении порога болевой чувствительности у пациентов с ЦД, что говорит о роли центральных механизмов в дополнение к локальной мышечной боли [7]. Другие потенциальные причины боли при ЦД – это ортопедические осложнения, в том числе дегенеративные изменения шейного отдела позвоночника, спондилез, грыжи дисков, позвоночные подвывихи и переломы, радикулопатии и миелопатии. Связь этих дегенеративно-дистрофических изменений с болью неясна. В то же время доказан повышенный риск вторичных повреждений верхне-шейного отдела позвоночника у пациентов с ЦД, распространенность этих изменений составляет от 18 до 41% [10, 11]. Также не доказана корреляция между наличием или выраженностью болевого синдрома и наличием или степенью дегенеративно-дистрофических изменений [9, 10]. Тем не менее, их наличие рассматривается как предиктор низкой эффективности анальгезирующего эффекта и уменьшения выраженности гиперкинеза после проведения селективной периферической денервации [10]. Также остается неясным механизм возникновения болевого синдрома в области шеи, который коррелирует с миорелаксацией заинтересованных мышц после введения ботулотоксина.

**Методы лечения.** В сборнике официальных рекомендаций Европейской федерации неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies, EFNS, 2011) первой линией лечения при фокальных дистониях и гемифациальном спазме рекомендовано введение препаратов ботулинического токсина типа А (класс доказательности 1, уровень рекомендаций А). В РФ в качестве официального руководства приняты клинические рекомендации по диагностике и лечению дистонии (утверждены решением Президиума Всероссийского общества неврологов 17.06.2014 года). Все эти рекомендации основаны на доказательной медицине и таким образом подчеркивают эффективность ботулотоксина типа А (БТА) в облегчении симптомов при кривошее, что было оценено по шкалам TWSTRS и Tsui [16].

В то же время ввиду вариабельности форм ЦД, а также изменения характера дистонического паттерна у одного и того же пациента выбор мышц для введения БТА представляет определенные сложности. По данным различных источников около 30 % пациентов с ЦД самостоятельно отказываются от продолжения ботулинотерапии, причем около 20% отказов вызваны отсутствием или низкой эффективностью проводимых инъекций [5, 6]. В редких случаях отказ пациента связан со спонтанной ремиссией.

Также для лечения дистонии используют медикаментозные методы и оперативное лечение, однако консервативная медикаментозная терапия (миорелаксанты, холинолитики, бензодиазепины, препараты леводопы) недостаточно эффективны и часто вызывают побочные явления при длительном применении. При дистониях типично развитие в спазмированных мышцах миофасциальных проявлений, сопровождающихся болью, которые играют значительную роль в дезадаптации пациентов, и успешно поддаются ботулинотерапии.

На сегодняшний день в Российской Федерации зарегистрированы и разрешены к применению пять препаратов ботулинического токсина типа А: ботокс, диспорт, ксеомин, лантокс, релатокс. Возможно в скором будущем появится еще один Российский препарат БТА – Токсигот, проходящий в настоящее время клинические испытания. Механизм действия всех ботулотоксинов одинаков и основан на развитии временного местного хемоденервационного эффекта, приводящего к снижению мышечного гипертонуса в области инъекции препарата. Эффект от введения сохраняется в среднем от двух до четырех месяцев, после чего могут потребоваться повторные инъекции.

В неврологическом центре ФГБУ 3 ЦВКГ за период с 2013 года находится под наблюдением 92 пациента с различными формами ЦД. Выполнен ретроспективный анализ 34 случаев лечения пациентов с различными формами ЦД, когда помимо двигательных проявлений заболевания на первый план выходили такие немоторные проявления как боль, депрессия, тревожность, социальные фобии. В данной группе все пациенты неоднократно проходили этапное лечение с повторным введением БТА (от трех до семи визитов). Учитывая опыт других медицинских центров, а также результаты проведенного наблюдательного исследования, на базе Центра междисциплинарной стоматологии и неврологии (г. Москва) в 2014 году и полученное заключение о безопасности и эффективности отечественного препарата Релатокс, сопоставимое с таковыми у других препаратов БТА [17, 18], у 18 пациентов применялся данный ботулотоксин, после обсуждения и составления индивидуальных протоколов инъекций (отраженных в протоколе информированного согласия). 8 пациентов получали Релатокс с первых инъекций, в 10 случаях при предыдущих посещениях вводились другие ботулотоксины.

Перед проведением ботулинотерапии пациентами заполнялся опросник CDQ-24. Во всех случаях пациенты отмечали проблемы с социальной адаптацией как в быту, так и вне дома. В разной степени выраженности возникали проблемы с чтением или просмотром телевизора, испытывали трудности как автомобилист или пешеход, приходилось уделять больше сил и внимания для выполнения обычных рутинных действий, приходилось ограничивать себя в досуге.

В зависимости от выраженности проявлений ЦД пациентам приходилось избегать ситуаций, когда присутствует много людей, социальных мероприятий, в силу неловкости пребывания на публике и как они считали необходимости скрывать свое заболевание от других людей (до 78 % случаев). Возникали трудности с новыми знакомствами из-за неуверенности и чувства внутреннего дискомфорта и напряжения, а в некоторых случаях проблемы с близкими друзьями или в семье (63 % случаев). Все пациенты высказывали беспокойство о своем будущем, отмечали частое ощущение тревоги, подавленность, одиночество, грусть или наоборот чувство раздражительности. Часть пациентов страдала от боли в области головы или шеи, иногда нарушавшей сон (54% случаев).

В 27 случаях пациентам постоянно, или курсами, проводилась сопутствующая медикаментозная терапия с целью купирования немоторных проявлений ЦД. При назначении медикаментозной терапии: транквилизаторы (гидроксизин), антидепрессанты (амитриптилин), атипичные нейролептики (кветиапин) и др. отмечался значительный регресс немоторных проявлений ЦД. Принимая во внимание вероятность усиления гиперкинетических нарушений на фоне приёма СИОЗС, при назначении антидепрессантов выбор делался в пользу трициклических (амитриптилин). Руководствуясь этим же принципом, следует воздержаться от назначения типичных нейролептиков, во избежание эскалации моторных проявлений заболевания.

**Результаты и выводы.** При проведении медикаментозной коррекции немоторных проявлений отмечено уменьшение выраженности также дистонических мышечных проявлений.

Ослабление выраженности дистонического паттерна дает возможность к увеличению временного интервала между повторными введениями ботулинического токсина, а также к уменьшению дозировки вводимого препарата БТА при повторных визитах.

Во всех случаях применения препарата Релатокс отмечена достаточная длительность миорелаксирующего действия, сопоставимая с таковой у других препаратов БТА.

В результате регресса болевого синдрома, уменьшения проявлений депрессии, социальных фобий и других немоторных проявлений ЦД сохраняется позитивное отношение пациента к дальнейшему продолжению лечения и снижается вероятность инвалидизации.

#### Литература

1. Jankovic J, Treatment of dystonia, *Lancet Neurol*, 2006;5:864–72.
2. Chan J, Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics, / Chan J, Brin MF, Fahn S, // *Mov Disord*, 1991;6:119–26.
3. Epidemiologic Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group, A prevalence study of primary dystonia in eight European countries, *J Neurol*, 2000;247:787–92.
4. Jahanshahi M, Factors that ameliorate or aggravate spasmodic torticollis, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000;68:227–9.
5. Marie-Helene Marion, British Neurotoxin Network recommendations for managing cervical dystonia in patients with a poor response to botulinum toxin / Marie-Helene Marion, Miles Humberstone, Richard Grunewald, Sunil Wimalaratna
6. H. A. Jinnah, for the Dystonia Coalition Investigators: Longitudinal Studies of Botulinum Toxin in Cervical Dystonia: Why Do Patients Discontinue Therapy? / H. A. Jinnah, Cynthia L Comella, Joel Perlmutter, Codrin Lungu, Mark Hallett // *Toxicon*. 2018 Jun 1; 147: 89–95.
7. Miguel Coelho, Pain and Quality of Life in the Treatment of Cervical Dystonia / Miguel Coelho, Anabela Ferreira Valadas, Tiago Mestre, Joaquim J Ferreira
8. Kutvonen O, Pain in spasmodic torticollis / Kutvonen O, Dastidar P, Nurmikko T // *Pain*, 1997;69:279–86.
9. Lobbezoo F, Pain perception in idiopathic cervical dystonia (spasmodic torticollis) / Lobbezoo F, Tanguay R, Thon MT, Lavigne GJ // *Pain*, 1996;67:483–91.
10. Konrad C, Orthopedic and neurological complications of cervical dystonia – review of the literature / Konrad C, Vollmer-Haase J, Anneken K, Knecht S // *Acta Neurol Scand*, 2004;109:369–73.
11. Tonomura Y, Atlantoaxial rotatory subluxation associated with cervical dystonia / Tonomura Y, Kataoka H, Sugie K, et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*, 2007;32:E561–4.
12. Camfield L, Impact of cervical dystonia on quality of life / Camfield L, Ben-Shlomo Y, Warner TT // *Mov Disord*, 2002;17:838–41.
13. Hilker R, Health related quality of life is improved by botulinum neurotoxin type A in long term treated patients with focal dystonia / Hilker R, Schischniaschvili M, Ghaemi M, et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001;71:193–9.
14. Skogseid IM, Determinants and status of quality of life after long-term botulinum toxin therapy for cervical dystonia / Skogseid IM, Malt UF, Roislien J, Kerty E // *Eur J Neurol*, 2007;14: 1129–37.
15. Cano SJ, Capturing the true burden of dystonia on patients: the Cervical Dystonia Impact Profile (CDIP-58) / Cano SJ, Warner TT, Linacre JM, et al. // *Neurology*, 2004;63:1629–33.
16. Simpson DM, Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology / Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, et al. // *Neurology*, 2008;70:1699–1706.
17. Орлова О.Р. Опыт применения нового ботулинического токсина типа А Релатокс в клинической практике / Орлова О.Р., Коновалова З.Н., Мингазова Л.Р., Саксонова Е.В., Сойхер М.И., Щелокова Е.Б. // *Вестник МООСБТ. Метаморфозы*. 2014; 8 (ноябрь): 2–4.
18. Латышева Н.В. Головная боль в практике врача-косметолога / Латышева Н.В., Орлова О.Р. // *Вестник МООСБТ. Метаморфозы*. 2017; 18: 81–86.

## БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА И ЭПИЛЕПСИЯ

Базилевич С.Н., Прокудин М.Ю., Дыскин Д.Е.

*ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург*

Болезнь Вильсона – Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация, гепатоцеребральная дистрофия) – тяжелое прогрессирующее наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу, в основе которого лежит нарушение экскреции меди из организма, приводящее к избыточному накоплению этого микроэлемента в тканях и сочетанному поражению паренхиматозных органов (прежде всего печени) и головного мозга (преимущественно подкорковых ядер).

Свое название болезнь получила по имени английского невролога Сэмюэля Вильсона, который в 1912 году опубликовал работу, где дал описание клинической и патологоанатомической картины нового заболевания, характеризующегося сочетанным поражением печени и мозга, началом в молодом возрасте с дальнейшим прогрессированием ригидности, дисфагии, дизартрии, гиперкинезов (ритмичных и аритмичных), психических расстройств при отсутствии признаков поражения пирамидных путей. Морфологически определялись двусторонние изменения чечевицеобразных ядер, а в печени во всех случаях цирроз. В России учение о гепатолентикулярной дегенерации связано в первую очередь с именем одного из крупнейших отечественных неврологов Николая Васильевича Коновалова и его школы. Скрупулезное многолетнее изучение клиники и морфологии этого заболевания дали возможность создать подробную оригинальную классификацию болезни, а так же показать что патологические изменения в мозге не ограничиваются чечевицеобразными ядрами, а носят диффузный характер. Поэтому он дал определение болезни – гепатоцеребральная дистрофия (1, 7).

Причиной возникновения болезни Вильсона-Коновалова (БВК) являются мутации гена АТР7В, который локализован на 13 хромосоме в локусе 13q14.3 и кодирует медь-транспортирующую АТФ-азу Р-типа – АТР7В. К настоящему времени выявлено более 600 различных мутаций без четкой корреляции генотипа с фенотипом. Для 380 из них доказана роль в патогенезе заболевания. АТФ-азы 7В обнаружены в гепатоцитах и капиллярах мозга. Этот фермент участвует в выведении меди из организма (из крови в желчь) и из головного мозга в кровь. Именно ее недостаток вызывает БВК. АТФ-аза 7В осуществляет транспорт ионов меди из клетки за счет энергии расщепления АТФ, а также участвует в образовании из апо-церулоплазмينا функционально активного церулоплазмينا, который затем выделяется в кровь. Ведущим звеном патогенеза является хроническая интоксикация медью. Нарушается баланс между поступлением и экскрецией меди. С пищей в сутки поступает в организм от 2 до 5 мг меди. В норме экскреция меди с желчью составляет около 2 мг в сутки, а при БВК лишь 0.2-0.4 мг. Остающаяся не связанная с церулоплазмином токсическая медь откладывается в органах. Головной мозг является одним из главных депо, где накапливается свободная токсическая медь, которая вызывает различной выраженности деструктивные изменения в его структуре. Помимо цитотоксического описано ангиотоксическое действие меди приводящее к ишемическому компоненту поражения нервной систем (1, 5, 7, 8).

Первые клинические симптомы заболевания чаще всего проявляются в возрасте от 5 до 45 лет. БВК относится к редким заболеваниям. Распространенность ее составляет 1-9 случаев на 100 000 населения. В связи с редкостью патологии, выраженным полиморфизмом проявлений, не специфичностью основных клинических синдромов этого заболевания, неполной ориентированностью практических врачей диагностическая и лечебная тактика при БВК запаздывает в среднем на 3-15 лет. Больные часто наблюдаются у неврологов с диагнозами: последствия нейроинфекции, последствия ЧМТ, дисциркуляторная или токсическая энцефалопатия, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, гиперкинетический синдром, идиопатическая торсионная дистония, тревожно-депрессивный синдром и др. БВК одна из редких наследственных болезней для которой разработана эффективная патогенетическая терапия и поэтому раннее распознавание и лечение имеют отличный прогноз. На фоне современных возможностей терапии наблюдается значительный патоморфоз болезни, вплоть до полного исчезновения симптоматики при своевременном назначении медьэлиминирующих препаратов. Без лечения БВК имеет неуклонно прогрессирующее течение с неизбежным фатальным исходом через 2-15 лет от дебюта симптомов заболевания. Не леченная БВК равномерно приводит к смерти от печеночной недостаточности или от осложнений тяжелой неврологической инвалидности (5, 8).

Клиническая картина БВК характеризуется большим полиморфизмом в отношении как неврологических, так психических и соматических проявлений. Основными органами-мишенями, которые поражаются при БВК, являются печень, головной мозг и почки. Нарушение выведения меди из организма приводит к постепенному ее накоплению в органах и системах в определенной последовательности. Первоначально медь начинает накапливаться в печени. Печеночная манифестация наблюдается наиболее часто – до 50% больных. После этого как печень насыщается медью, что в ряде случаев происходит бессимптомно, медь перераспределяется системно, накапливаясь прежде всего в ЦНС, что ведет к нейропсихическим симптомам, которые чаще всего развиваются на втором и третьем десятилетиях жизни. Неврологическая и психическая манифестация наблюдается у 35 и 10% больных (соответственно). При выявлении печеночной недостаточности часто неврологические и психические проявления ошибочно связывают с печеночной энцефалопатией. У 15 % больных заболевание проявляется гематологическими синдромами, прежде всего гемолитической анемией. Массивный выброс меди из гепатоцитов в кровь при их

разрушении под воздействием какой-либо внешней причины (инфекция, интоксикация, ятрогенная реакция на тиоловые хилаты и др) может привести к многократному повышению ее концентрации в плазме крови, и к медь-индуцированному (на фоне гипоцерулоплазминемии) массивному гемолизу и далее к фульминантной печеночной несостоятельности (1, 10).

В нашей стране наиболее распространена классификация заболевания Н.В. Коновалова (7). Основными формами БВК являются абдоминальная (гепатопатия, вильсоновский гепатит, цирроз печени, фульминантная печеночная недостаточность) и церебральная формы (ригидно-аритмо-гиперкинетическая, дрожательно-ригидная, дрожательная и экстрапирамидно-корковая). У некоторых пациентов заболевание дебютирует гемолитической анемией (с кризами и без).

В данной статье мы не будем подробно останавливаться на многообразии неврологических и психических проявлений при БВК. Акцент сделаем только на эпилептических приступах. В своих наблюдениях С. Вильсон (1912) не описывает эпилептические приступы в клинической картине наблюдаемых им больных. Коновалов Н.В. имея в базе данных более 500 больных также не видит данные проявления в наиболее часто диагностируемых формах – ригидно-аритмо-гиперкинетическая, дрожательно-ригидная, дрожательная. Эпилептические приступы встречались только при наиболее тяжелой форме заболевания – экстрапирамидно-корковой. При этом считается, что эта форма не является самостоятельной, а может развиваться с течением времени или под воздействием внешних факторов из любой основной неврологической формы БВК. Она характеризуется тем что типичные нарушения осложняются остро развивающимися пирамидными парезами и редкими генерализованными тонико-клоническими эпилептическими припадками (7).

На границе XX и XXI веков среди исследователей имелись противоречивые данные. Так Taly A.V. с коллегами, наблюдая за 282 больными с гепатолентикулярной дегенерацией (ГЛД) в течение 30 лет, описывают следующие клинические проявления – паркинсонизм у 62,3%, дистония у 35,4%, мозжечковые нарушения у 28%, пирамидная симптоматика у 16%, хорея у 9%, атетоз у 2,2%, миоклония у 3,4%, поведенческие нарушения у 16%. Эпилепсии в этом списке нет (14). Данных об эпилептических припадках нет и в обзоре представленном на международном сайте посвященном орфанным заболеваниям (12). В тоже время, исследователи, занимающиеся проблемами эпилепсии приводят другие цифры. Dening TR с коллегами в своей работе пишут, что эпилепсия встречается у 6,2% больных с ГЛД и может дебютировать на любом этапе заболевания (11). Это в 10 раз чаще, чем в популяции. Еще большую цифру указывают Prashanth LK с коллегами (13). Эпилептические приступы они наблюдали у 41 из 490 пациентов (8,3%). При этом приступы предшествовали другим характерным неврологическим проявлениям ГЛД в 19,5%, появлялись в развернутой стадии болезни на фоне другой симптоматики в 46,3%, последовали за началом патогенетической терапии в 29,2%. Описаны следующие типы припадков: генерализованный тонико-клонический у 29 больных, простой парциальный у 8, сложный парциальный у 6, парциальный с вторичной генерализацией у 2. У 6 пациентов было несколько типов припадков, а у 4 – эпилептический статус. Одним из оригинальных выводов авторов по результатам МРТ головного мозга и его патологоанатомического исследования явилось то, что у пациентов с судорогами чаще находили изменения белого вещества, чем у пациентов без них. Это согласуется с результатами работы сотрудников нашей кафедры, в которой говорится о вероятно значимой роли патологии белого вещества в патогенезе локально-обусловленных форм эпилепсий (3, 9).

В отечественной и зарубежной научной литературе имеются отдельные клинические описания БВК при которых эпилептические приступы играют центральное звено. Мы располагаем собственными наблюдениями двух пациентов, с клинической картиной не описанной ранее – неврологический дебют с нераспознанного бессудорожного эпилептического статуса, с последующим неэффективным лечением криптогенной локально-обусловленной эпилепсии, а также, возникновении у второго пациента с установленным диагнозом БВК частых фармакорезистентных эпилептических приступов, которые после комплексном обследовании оказались псевдоэпилептическими.

**Клинический пример №1.** Больная Н. (1970 г.р.) обратилась в клинику нервных болезней ВМедА им. С.М. Кирова в июне 2015 г. с жалобами на приступы потери сознания с судорогами (1 раз в месяц) и без (5-10 раз в месяц) на фоне приема вальпроата (2500 мг/сутки), тремор рук, эмоциональную лабильность, нарушение памяти, сна. Имеет высшее образование, до 2010 г. занимала должность начальника отдела в банке. С 2008 г. стала отмечать повышенную раздражительность, необоснованную плаксивость, вспыльчивость, что связывала с большими нагрузками на работе. К концу 2009 г стала испытывать проблемы с запоминанием, появилась рассеянность, невнимательность. В 2010 г после комплексного обследования, включающего МРТ головного мозга, ЭЭГ, УЗДГ, неврологического заболевания не выявлено. Наблюдалась у психотерапевта с астено-невротическим состоянием принимая различные группы психотропных препаратов (амитриптилин, вальдоксан, афабазол, фенибут). В связи с допущением ошибок на работе была уволена. В последующий год родственники описывают остро возникший эпизод длительностью до месяца во время которого сестре пришлось переехать к больной для ухода за ней. Пациентка общалась односложно, не всегда адекватно ситуации, отмечались эпизоды дезориентации, «замешательства», нарушение памяти, сна, перестала выходить на улицу, готовить еду, самостоятельно есть, ухаживать за собой. Происходящее родственники и врачи объясняли нервным срывом из-за увольнения. Стационарно не обследовалась. Купировалось состояние также быстро как и возникло. После этого эпизода появились приступы, которые пациентка сама не замечала продолжительностью до 1 минуты. Со слов окружающих – замирала с открытыми глазами, совершала жевательные и глотательные движения, произносила звуки. К 2012 году



частота их увеличилась до 2 раз в месяц. После первого случившегося генерализованного тонико-клонического приступа обследовалась. МРТ головного мозга – умеренное расширение боковых желудочков и субарахноидального пространства; ЭЭГ – умеренные диффузные изменения в виде дезорганизации основного ритма, умеренно выраженная диффузная медленно-волновая активность тета диапазона; медицинский психолог – астено-депрессивный синдром. Был выставлен диагноз – локально обусловленная криптогенная эпилепсия с парциальными и вторично-генерализованными тонико-клоническими приступами, назначен карбамазепин. В связи с увеличением приступов, не смотря на постепенное повышение дозы, плохой переносимости препарата, в течение последующих двух лет карбамазепин был заменен на вальпроат. С 2012 по 2015 г. пациентка ежегодно выполняла МРТ головного мозга – данных за очаговое поражение вещества головного мозга не определялось, при этом, в динамике отмечалось увеличение индекса боковых желудочков, расширение 3 желудочка и субарахноидального пространства по конвексимальной поверхности. Незамеченным для неврологов прошло не только развитие биполушарной атрофии, но и результаты КТ головного мозга, которая была выполнена в приемном покое после очередного ГТКП и в котором описывались очаги изменения сигнала в базальных ядрах с двух сторон, с заключением – мелкие кальцинаты в области базальных ганглиев с двух сторон.

После обращения в нашу клинику были изучены все медицинские документы, собран подробный анамнез, включая рассказы родственников и знакомых. После выполнения широкого спектра анализов на различные болезни накопления, метаболические и эндокринные нарушения был выставлен основной диагноз – болезнь Вильсона-Коновалова, церебральная форма.

В неврологическом статусе выявлялся только изолированный постуральный и кинетический тремор рук, который сначала связывали с невротическими проявлениями, а потом с приемом вальпроатов. Наблюдали снижение кратковременной памяти, концентрации внимания, замедление мышления, снижение критики к своему состоянию. Результаты тестов: «краткая шкала оценки психического статуса» (MMSE) составили 22 балла, что соответствовало деменции легкой степени, «батарея лобной дисфункции» (FAB) – 15 баллов, что соответствовало умеренной лобной дисфункции, «госпитальная шкала тревоги и депрессии» (HADS) – 8/15 баллов, что соответствовало субклинически выраженной тревоге и клинически значимым проявлениям депрессии.

Особенностями данного клинического наблюдения явились: на фоне появившихся нарушений психики дебют неврологических проявлений в виде бессудорожного эпилептического статуса с последующим появлением и учащением фокальных моторных приступов с нарушением сознания (с автоматизмами) и билатеральных тонико-клонических приступов с фокальным дебютом. Фармакорезистентные эпилептические приступы оказались в структуре актуального заболевания, требующего специфического лечения, которое было распознано через 7 лет от дебюта. Диагностика бессудорожного эпилептического статуса всегда вызывает трудности (особенно при отсутствии эпилепсии в анамнезе), так как судорожных проявлений у больных нет, а основными клиническими эквивалентами эпилептического статуса являются – «эпилептическое сумеречное состояние», сопровождающееся колебаниями степени угнетения сознания, реактивности, поведенческой сферы и «ментального» статуса. Такие больные, как правило, попадают в поле зрения психиатров (4).

С 80-х годов XX века основными антиэпилептическими препаратами рекомендуемыми в литературе при появлении приступов у больных с БВК являются вальпроат или карбамазепин. С учетом, что оба они метаболизируются в печени, а печень при ГЛД страдает одной из первых, считаем, что в зависимости от результатов лабораторных и инструментальных исследований, коморбидных состояний больного препаратами первого выбора должны быть – ламотриджин, леветирацетам, лакосамид, топирамат. В нашем примере, после постепенной замены вальпроата на ламотриджин, отмены вальдоксана у пациентки постепенно улучшились психические (тревожно-депрессивные) проявления и купировались генерализованные приступы. Увеличение дозы ламотриджина более 100 мг не приводило к ремиссии фокальных приступы, в связи с чем был добавлен леветирацетам. Комбинированная терапия ламотриджина (100 мг/сутки) и леветирацетама (1500 мг/сутки) через год, совместно с медьэлиминирующей терапией, привела к медикаментозной ремиссии приступов. Следует сказать, что с 2017 г. у невролога в арсенале появился бриварацетам (новое поколение рацетамов). Достоинством бриварацетама является более низкий, чем у леветирацетама потенциал психических и поведенческих нежелательных явлений, сравнимый с плацебо (7). Поэтому у пациентов с БВК и эпилепсией, имеющих большой процент непсихотических поведенческих расстройств в структуре болезни, бриварацетам на сегодняшний день может служить хорошей альтернативой леветирацетаму.

Так же не типичность данного примера связана с выявлением признаков отложения меди по данным КТ и отсутствие их на МРТ. Считается, что МРТ является более важным диагностическим методом при церебральной форме заболевания. МРТ выявляет характерные очаги в головном мозге, а так же неспецифическую диффузную атрофию мозга. Типичны гиперинтенсивный сигнал в T2 режиме в области чечивицеобразных, таламических и хвостатых ядер, ствола мозга, мозжечка и белого вещества. Характерным, но редким МРТ – симптомом в срезах среднего мозга является картина, напоминающая «лицо гигантской панды». В нашем примере, несмотря на молодой возраст, прослеживается прогрессирующий атрофический процесс в головном мозге в виде равномерного расширения субарахноидальных пространств и желудочковой системы. Эти нарушения подтверждают токсическое влияние меди на структуры головного мозга, которое носит диффузный характер.

Приведенный клинический пример диктует необходимость проведения лабораторных исследований, направленных на исследование обмена меди, а так же выполнении МРТ и КТ головного мозга в динамике, в случаях сочетания психических нарушений и эпилепсии, резистентной к антиконвульсантам, так как в большинстве случаев истинная фармакорезистентность обусловлена развивающимся или постоянно действующим этиологическим фактором (2).

**Клинический пример № 2.** Пациентка Г. (1987 г.р.) на фоне полного благополучия в 2008 г. переносит острую гемолитическую анемию, которая была расценена как токсическая. При сохранении повышенных показателей крови (АСТ, АЛТ, билирубин, ГГТП) после выписки появились жалобы на усиление интенсивности головных болей, периоды изменения настроения, повышенную сонливость, эпизоды чувства дрожи во всем теле, периодическое онемение и сведение различных мышечных групп. Для уточнения природы гемолиза обследована в гематологическом стационаре, заболевания крови исключены. На протяжении последующих двух лет сохранялись жалобы и изменения крови, диагноз не верифицирован. В связи с интенсивными головными болями в 2010 г. осмотрена неврологом ВМедА им. С.М. Кирова. В неврологическом статусе – дисфония, дисдиадохокinez слева, постурально-кинестический тремор в левой руке, заподозрена гепатолентикулярная дегенерация. МРТ головного мозга – симметричное поражение базальных ядер, скорлупы и головки хвостатого ядра, которые характеризуются гиперинтенсивным сигналом на T2 ВИ, FLAIR ИП, изо- и гипоинтенсивным на T1 ВИ, умеренное расширение субарахноидального пространства конвекса. Заключение – симметричное поражение базальных ядер, последствия токсического поражения. После обнаружения снижения уровня церулоплазмينا в крови, повышение экскреции меди с мочой, кольца Кайзера-Флейшера, признаков цирроза печени с синдромом портальной гипертензии выставлен диагноз – БВК, смешанная абдоминальная и церебральная форма (дрожательная). Назначена медьэлиминирующая терапия. Стала понятна причина перенесенной гемолитической анемии в 2004 году – дебют БВК. В дальнейшем специфическая терапия корректировалась в зависимости от лабораторных показателей. К 2012 г самочувствие улучшилось, нормализовались показатели печени (билирубин, АСТ, АЛТ, ГГТП), при этом на фоне стрессовых ситуаций сохранялись чувство дрожи во всем теле, напряжение мышц, которые стала купировать приемом таблеток клоназепама. В 2012 г на МРТ головного мозга сохранялись структурные изменения в головном мозге: в обеих базальноядерных зонах в структуре периферических отделов скорлуп, бледных шаров визуализируются участки слабогиперинтенсивного сигнала на T2 ВИ, гиперинтенсивного на FLAIR ИП, слабогипо- и изоинтенсивного сигнала на T1 ВИ. Аналогичные по сигналу изменения выявляются в симметричных отделах таламусов, покрышке среднего мозга, срединных и дорсальных отделах моста. В скорлупах, бледных шарах с обеих сторон, красных ядрах среднего мозга определяются участки пониженного МР-сигнала на T2 ВИ, DWI, повышенного сигнала на T1 ВИ. Субарахноидальное пространство над конвексальной поверхностью лобных и теменных долей умеренно диффузно расширено. Заключение – МРТ картина поражения вещества головного мозга с наибольшим вовлечением в процесс подкорковых структур, атрофическими изменениями в структуре скорлуп, бледных шаров и красных ядер. В 2013 г в терапевтическом стационаре в связи жалобами на приступы судорог в конечностях после консультации невролога к постоянному приему клоназепама был добавлен карбамазепин. В 2014 г в связи с отсутствием эффекта карбамазепин заменен на вальпроат, а позже добавлен ламотриджин. В 2015 г пациентка обратилась в клинику нервных болезней ВМедА им С.М. Кирова с жалобами на серийные преимущественно ночные судорожные приступы с частотой до 2 раз в неделю на фоне комбинированной противосудорожной терапии – вальпроат, ламотриджин, клоназепам. При проведении ЭЭГ мониторинга в состоянии активного и пассивного бодрствования, во время ночного сна типичной эпилептиформной активности не зарегистрировано; в течение вечерней записи зарегистрированы два иктальных события длительностью до 20 минут (тонические и клонические движения в конечностях, повороты, сгибания, разгибания туловища, замирание в вычурных позах) во время которых регистрируется бета-активность, множество миографических артефактов, в постиктальном периоде регионального замедления не выявлялось. Приступы были расценены как псевдоэпилептические (психогенные неэпилептические приступы). Коррекция психотропной терапии с использованием немедикаментозных методов лечения совместно с психиатрами позволили постепенно отказаться от противосудорожных лекарств, а со временем и убрать приступы из клинической картины.

Практически «фантастическими» выглядят результаты МРТ головного мозга от 2015 г. – участков патологического изменения МР-сигнала от базальных ядер не выявлено. Это подтверждает, что адекватная медьэлиминирующая терапия потенциально инвалидизирующего и ведущего к смерти в молодом возрасте заболевания может не только стабилизировать состояние больных, но и приводить к значимому улучшению.

Знание возможности таких клинических проявлений у больных с БВК расширяет наши представления о клиническом полиморфизме заболевания, повышает настороженность врачей в плане диагностики, правильной интерпретации полученных данных и назначении адекватной как патогенетической так и симптоматической терапии.

### Литература

1. Асанов А.Ю. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона-Коновалова (гепато-лентикулярная дегенерация) / А.Ю. Асанов, А.А. Соколов, С.Я. Волгина и др. // М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2014. – 71 с.
2. Базилевич С.Н. Объективные факторы относительной и возможные причины истинной фармакорезистентности у больных эпилепсией // Вестник Российской Военно-медицинской академии – 2009 – 2 (26) – с.118 – 123
3. Базилевич С.Н. Криптогенная эпилепсия у взрослых: «скрытые проблемы структурного благополучия» / С.Н. Базилевич // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова – 2017. – 9 (2) – с. 10-20.
4. Базилевич С.Н. Эпилептическая псевдодеменция / С.Н. Базилевич, И.В. Литвиненко, С.В. Перстнев // Неврологический журнал. – 2014. – № 3 (19). – С. 50-57.
5. Волошин-Гапонов И.К. Структурные изменения головного мозга у больных с гепатоцеребральной дегенерацией / И.К. Волошин-Гапонов // Международный неврологический журнал. – 2013. – № 2 (56). – С. 9-16.
6. Карлов В.А. Бриварацетам в лечении больных эпилепсией / В.А Карлов, П.Н. Власов, И.А. Жидкова и др. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова (приложение “Эпилепсия”) – 2013. – 113 (2) – с. 55-62.
7. Коновалов Н.В. Гепатоцеребральная дегенерация. / Н.В. Коновалов // М.: Медицина, 1960. – 560 с.
8. Лекарь П.Г. Гепатоцеребральная дистрофия / П.Г. Лекарь, В.А. Макарова // Л.: Медицина, 1984. – 208 с.
9. Одинак М.М. Эпилептическая лейкоэнцефалопатия и ее значение в патогенезе эпилепсии / М.М. Одинак, О.В. Гайкова, С.Н. Базилевич, А.В. Суворов // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова (приложение “Эпилепсия”) – 2011 – выпуск 2 – с. 23 – 30
10. Пономарев В.В. Болезнь Вильсона – Коновалова: «великий хамелеон» / В.В. Пономарев // Международный неврологический журнал – 2010. – № 3 (33). – С. 117-122.
11. Dening T.R. Wilson’s disease and epilepsy / T.R. Dening, G.E. Berrios, J.M Wlashe // Brain. – 1988. – № 111. – p. 1139–1155
12. Kryssia I.R. Wilson’s disease: a review of what we have learned / I.R. Kryssia, Francisco J. H. // World J Hepatol. – 2015. – 7(29). – p. 2859-2870
13. Prashanth LK, Sinha S, Taly AB, Mahadevan A, Vasudev MK, Shankar SK. Spectrum of epilepsy in Wilson’s disease with electroencephalographic, MR imaging and pathological correlates / J Neurol Sci 2010 15 апреля;291(1-2):44-51. doi: 10.1016 / j.jns.2010.01.007. Epub 2010 Feb 8.9.
14. Taly A.B. Wilson disease: description of 282 patients evaluated over 3 decades / A.B. Taly, S.S. Meenakshi, S. Sinha // Medicine. – 2007. – Т. 82. – p. 112–121.

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-13-17

## АГОНИСТ РЕЦЕПТОРОВ ВАЗОПРЕССИНА 2 ТИПА, 1-ДЕЗАМИНО-8-D-АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИН (ДДАВП), ВОССТАНАВЛИВАЕТ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНСУЛЬТ

Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г.

*ИЭМ, Санкт-Петербург*

Нарушения сенсомоторных функций наблюдаются у большинства больных, перенесших инсульт. Расстройства афферентации, в особенности, нарушения тактильного и проприоцептивного чувства, оказывают негативное влияние на темп восстановления движений (Abela E. et al., 2012). В настоящее время отмечается интерес к изучению терапевтического потенциала препаратов пептидной природы в коррекции неврологических расстройств после локальных повреждений мозга. Вместе с тем, в клинической практике число используемых пептидных препаратов не превышает десятка. Одним из таких препаратов является вазопрессин, который у большинства млекопитающих, в том числе и у человека, носит название аргинин-вазопрессин (АВП). АВП реализует свои эффекты путем активации 3 типов рецепторов:  $Avr1a$ ,  $Avr1b$ ,  $Avr2$ . Установлены многочисленные центральные эффекты активации рецепторов АВП 1 типа. При этом роль рецепторов 2 типа в регуляции функций мозга изучена мало. Ранее нами было показано, что агонист рецепторов 2 типа, 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин, ДДАВП, у больных, перенесших инсульт, восстанавливал эмоциональную сферу, речевую и двигательную функции, то есть демонстрировал высокий компенсаторный потенциал (Белокоскова С.Г. и др. 2012, 2016; Tsikunov S.G. et al., 2007). Данные о влиянии нейропептида на центральные нарушения чувствительности отсутствуют. Целью исследования была оценка эффективности ДДАВП в коррекции нарушений чувствительности у больных, перенесших инсульт.

Лечение получили 15 больных в отдаленном периоде инсульта. Оценивали простые формы чувствительности, в том числе, поверхностную (болевою, температурную, тактильную) и глубокую чувствительность (суставно-мышечное чувство, чувство давления и веса, кинестезию кожи) мануальным методом. Характеризовали также сложные формы чувствительности: двухмерно-пространственное чувство и стереогноз. Нарушения оценивали по шкале, где 0 баллов – нормальное восприятие стимула, 1 балл – частичная потеря чувствительности (гипестезия), 2 балла – анестезия. В качестве лечебного препарата использовали синтетический аналог АВП, водный раствор ДДАВП. Пептид вводили интраназально в течение 5 дней с перерывами в 2 дня в течение 2 недель. Однократная доза составила  $1 \cdot 10^{-7}$  г, курсовая –  $1 \cdot 10^{-6}$  г. Эффект плацебо (интраназальное введение физиологического раствора) оценивали у тех же больных перед проведением курса терапии нейропептидом.

ДДАВП был эффективен в 80% случаев. Результаты представлены на рисунках 1 и 2. ДДАВП восстанавливал болевую и температурную чувствительность ( $p=0,031$ ,  $p=0,008$ , соответственно, по тесту Вилкоксона), снижал выраженность поверхностной чувствительности (сумма расстройств болевой и температурной чувствительности) ( $p<0,001$ ). Отмечалась редукция нарушений тактильной чувствительности ( $p<0,001$ ). Нарушения глубокой чувствительности как сумма расстройств тактильной, суставно-мышечной чувствительности, чувства давления и веса, кинестетической чувствительности стали менее выраженными ( $p<0,001$ ). Улучшилось двухмерно-пространственное чувство ( $p=0,016$ ). Отмечалось восстановление простой чувствительности, включавшей поверхностную и глубокую чувствительность ( $p<0,001$ ). Расстройства сложных видов чувствительности как сумма нарушений двухмерно-пространственного чувства и стереогноза стали менее выраженными ( $p=0,016$ ). Отмечалась редукция нарушений всех исследованных видов чувствительности ( $p<0,001$ ). Плацебо эффекта не было (для всех показателей  $p>0,05$ ).

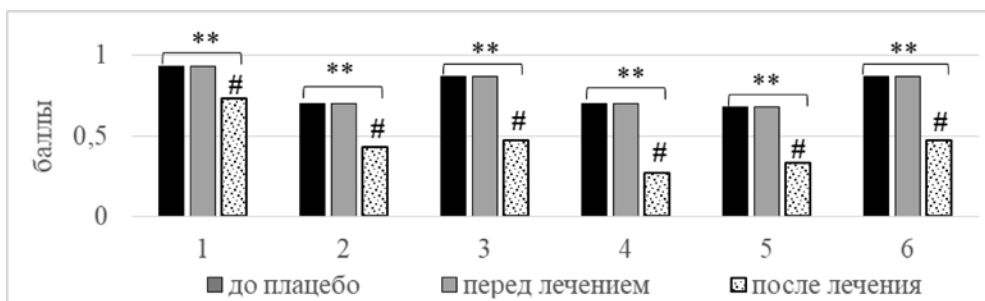


Рис. 1. Влияние ДДАВП на нарушения различных видов чувствительности у больных с инсультами (баллы,  $M \pm SEM$ )

Обозначения:  $M \pm SEM$  – среднее значение баллов, стандартная ошибка средней; чувствительность: 1 – болевая, 2 – температурная, 3 – поверхностная, 4 – тактильная, 5 – глубокая, 6 – двухмерно-пространственное чувство; \*\* – достоверные различия в целом по методу Фридмана при  $p<0,01$ ; # – различия до и после лечения по тесту Вилкоксона при  $p<0,05$ .

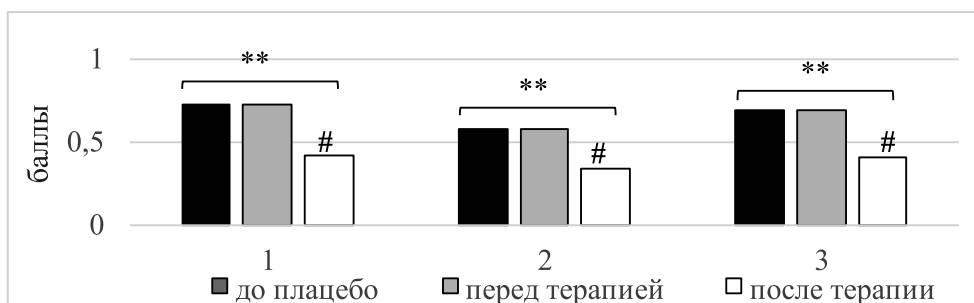


Рис. 2. Влияние ДДАВП на нарушения простой, сложной и всех исследованных видов чувствительности у больных с инсультами (баллы,  $M \pm SEM$ )

Обозначения:  $M \pm SEM$  – среднее значение баллов, стандартная ошибка средней; чувствительность: 1 – простая, 2 – сложная, 3 – все исследованные виды чувствительности; \*\* – достоверные различия в целом по методу Фрийдмана при  $p < 0,01$ ; # – различия до и после лечения по тесту Вилкоксона при  $p < 0,05$ .

Таким образом, у больных, перенесших инсульт, ДДАВП снижал выраженность нарушений болевой, температурной, тактильной чувствительности, двухмерно-пространственного чувства; восстанавливал глубокую, поверхностную, простую и сложную чувствительность. Катамнестическое исследование, проведенное через 0,5-1 год после окончания курса лечения ДДАВП показало стойкое сохранение полученных результатов. Следует отметить, что лечебный эффект нейропептида проявлялся в коррекции расстройств чувствительности у больных, ранее неоднократно получавших курсы восстановительного лечения, то есть, в условиях практически завершенных процессов спонтанного восстановления функций мозга.

Нарушения чувствительности у больных с инсультами были обусловлены локальной ишемией мозга. Ранее нами было показано, что ДДАВП у больных, перенесших инсульт, позитивно влияет на мозговой кровоток в условиях его снижения (Белокоскова С.Г. и др., 2012). Особенно важно то, что нормализация кровотока после терапии нейропептидом наблюдалась в том сосудистом бассейне, в котором у больных развилась ишемия. В этой связи, можно предположить, что одним из механизмов восстановления чувствительности у постинсультных больных могла быть модуляция нейропептидом церебрального кровотока.

Известно, что восстановление функций мозга после его локальных повреждений, в том числе и чувствительности, обусловлено активацией сохраненных структур и проводящих путей поврежденного полушария в сочетании с вовлечением гомологичных структур противоположного интактного полушария (Або М. et al., 2010). В свою очередь, известны нейропротективные, нейротрофические, антиапоптотические свойства АВП, индукция нейропептидом синтеза нейротрофических факторов, стимуляция им ремоделинга, спраутинга и нейрогенеза (Безнин Г.В. с соавт. 2016; Zhou A.W. et al., 1997; Zenina T.A. et al., 2007; Chen J. et al., 2010). Учитывая эти данные, вероятно, восстановление чувствительности у больных с инсультами было связано с этими свойствами нейропептида. Полученные результаты свидетельствуют о том, что использование агонистов рецепторов АВП 2 типа может рассматриваться как перспективное направление в коррекции последствий инсультов.

#### Литература

- Безнин Г.В. Влияние 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессина на развитие поведенческих и структурно-функциональных нарушений, вызванных витальным стрессом, у крыс / Г.В. Безнин, С.Г. Белокоскова, С.Г. Цикунов // Мат. III Всероссийской научной конференции молодых ученых. «Проблемы биомедицинской науки третьего тысячелетия». 12-14 сент. СПб, 2016 г. // Мед. акад. журнал. – 2016. – Т 16, № 4. – С. 14–15.
- Белокоскова С.Г. Агонист V2-рецепторов вазопрессина редуцирует депрессивные расстройства у постинсультных больных / С.Г. Белокоскова, И.И. Степанов, С.Г. Цикунов // Вестник РАМН. – 2012. – № 4. – С. 40–44.
- Белокоскова С.Г. Активация V2 рецепторов вазопрессина индуцирует восстановление двигательной функции у больных с инсультами, с болезнью Паркинсона и паркинсонизмом различного генеза / С.Г. Белокоскова, С.Г. Цикунов // Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии. – 2016. – Т14, № 4. – С. 52–60.
- Белокоскова С.Г. Влияние селективного агониста V2 рецепторов вазопрессина на мозговой кровоток у больных в отдаленном периоде инсульта / С.Г. Белокоскова, С.Г. Цикунов // Мед. акад. журн. – 2012. – Т 12, № 1. – С. 73–79.
- Abela E. Lesions to primary sensory and posterior parietal cortices impair recovery from hand paresis after stroke / E. Abela, J. Missimer, R. Wiest, A. Federspiel, C. Hess, M. Sturzenegger, B. Weder // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 2. – e31275.
- Chen J. Vasopressin protects hippocampal neurones in culture against nutrient deprivation or glutamate-induced apoptosis / J. Chen, G. Aguilera // J Neuroendocrinol. – 2010. – Vol. 22, № 10. – P. 1072–1081.
- Tsikunov S.G. Psychophysiological analysis of the influence of vasopressin on speech in patients with post-stroke aphasia / S.G. Tsikunov, S.G. Belokoskova // Span J Psychol. – 2007. – Vol. 10, № 1. – P. 178–188.
- Zenina T. A. Neuroprotective effect of dipeptide AVP(4-5)-NH<sub>2</sub> is associated with nerve growth factor and heat shock protein HSP70 / T.A. Zenina, T.A. Gudashveva, Y.S. Bukreyev, S.B. Seredenin // Bull. Exp. Biol. Med. – 2007. – Vol. 144, № 4. – P. 543–545.
- Zhou A.W. Facilitation of AVP(4-8) on gene expression of BDNF and NGF in rat brain / A.W. Zhou, W.X. Li, J. Guo, Y.C. Du // Peptides. – 1997. – Vol. 18, № 8. – P. 1179–1187.

## ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕНОМНОГО РЕДАКТИРОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ветчинова А.С., Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н.

*Научный центр неврологии, Москва*

Нейродегенеративные заболевания (НЗД) остаются одной из ключевых проблем современной неврологии.

Болезнь Альцгеймера (БА) – основная форма первичной деменции в современном обществе, характеризующаяся преимущественно прогрессирующей гибелью нервных клеток гиппокампа и коры больших полушарий. Гистологическое исследование мозга выявляет отложения бета-амилоидного белка в виде сенильных бляшек и агрегаты фосфорилированной формы тау-белка в составе нейрофибриллярных клубков. Моногенные формы БА связаны с мутациями генов *APP*, *PSEN1* и *PSEN2*, а наиболее значимый фактор генетической предрасположенности при спорадических случаях – е4-аллель гена *APOE* (19q13.2) [4]. Болезнь Паркинсона (БП) занимает второе место по частоте встречаемости среди НЗД и характеризуется синдромом паркинсонизма в сочетании с рядом немоторных симптомов. Основные клинические проявления БП связаны с поражением дофаминергических нейронов чёрной субстанции ствола мозга. Менделеевское наследование встречается в 5–10% случаев БП, причем среди 20 генов данного заболевания основное значение имеют гены *SCNA* (альфа-синуклеин), *PARK2* (паркин), *LRRK2* (дардарин), *PINK1*, *VPS35*, *GBA* (глюкоцереброзидаза) [3]. К тяжелым и социально значимым формам НЗД относятся также боковой амиотрофический склероз (БАС), при котором наиболее часто встречаются мутации в генах *SOD1* (Cu/Zn-супероксиддисмутаза) и *C9orf72* [1], болезнь Гентингтона (БГ) с типичной «полиглутаминовой» мутацией в гене *HTT* [4] и др.

БА, БП, БАС и другие НЗД характеризуются присутствием накопления аномальных агрегированных белков: внеклеточные бета-амилоидные бляшки и внутриклеточные тау-клубки при БА, альфа-синуклеиновые тельца и нейриты Леви при БП, агрегаты SOD-1 или TDP-43 при БАС [11, 19]. Предполагается, что хроническая продукция патологического белка может быть причиной прогрессирующей гибели нейронов, опосредованной общими молекулярными механизмами и метаболическими путями [22].

Перспективными молекулярными методами лечения больных с НЗД, считаются коррекция экспрессии патологического гена, иммунотерапия против аномальных белков ЦНС, клеточная регенеративная терапия и сочетание генной инженерии с клеточной терапией – трансплантация генетически модифицированных стволовых клеток. Широко изучается также явление РНК-интерференции: исследователь может инъектировать двуцепочечные фрагменты РНК, комплементарные участку мРНК таргетного гена, что приведет к расщеплению образовавшегося гибрида и предотвратит трансляцию мутантного гена.

*Моделирование нейродегенеративных болезней с помощью индуцированных плюрипотентных стволовых клеток.* Исследование культур нейронов, получаемых путем направленной дифференцировки из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК), позволяет оценить взаимосвязь между дегенеративными изменениями и характером клинического синдрома. Такие культуры могут служить уникальной моделью для тестирования различных соединений на нейропротекторную активность и использоваться для мониторинга нейродегенеративных изменений на фоне терапевтических вмешательств [5]. Исследования механизмов репрограммирования и дифференцировки клеток человека имеют большое значение как для фундаментальной науки, так и (в перспективе) для развития клеточной терапии.

Лечение НЗД, патогенез которых обусловлен мутациями конкретных генов, требует вмешательства в организм больного на геномном уровне. В настоящее время для коррекции экспрессии гена-мишени существует ряд подходов, некоторые из которых остаются экспериментальными, тогда как другие уже проходят клинические исследования. Растущую роль в современной нейробиологии играют новые высокотехнологичные подходы к моделированию НЗД. Среди них – направленное *геномное редактирование* с помощью искусственных нуклеазных систем, позволяющее осуществлять коррекцию генетических дефектов на уровне клеток. Перспективным представляется применение технологии геномного редактирования на специализированных нейронах и ИПСК, получаемых от больных с наследственными формами НЗД в результате клеточного репрограммирования [23]. ИПСК, полученные из зрелых соматических клеток, представляют собой уникальную платформу для изучения генов, вовлеченных в молекулярные механизмы возникновения аномальных фенотипов, моделирования заболеваний на тканях, изучения действия лекарственных препаратов.

*Редактирование генома с помощью нуклеаз «цинковых пальцев».* Первым инструментом для коррекции генома стала эндонуклеаза «цинковые пальцы» (ZNF – особые химически активные домены белка), представляющая собой белковый комплекс из разрезающего ДНК фермента и ДНК-связывающего домена. Когда две нуклеазы соединяются со своими мишенями, находящимися на расстоянии 5-7 п.о. друг от друга в правильной ориентации, нуклеазный домен димеризуется и вносит двухнитевый разрыв в ДНК в интересующем локусе, после чего осуществляется гомологическая репарация или негомологическое соединение концов ДНК [16].

Использование данного подхода позволило внести мутации A53T (G209A) и E46K (G188A) в ген *SNCA* эмбриональных культур человеческих клеток для воссоздания модели БП, обусловленной данными мутациями. Экспрессия мутантного альфа-синуклеина в нейронах, полученных из модифицированных стволовых клеток, была сравнима с таковой в нейронах, полученных в результате дифференцировки пациент-специфических ИПСК

от больного с БП с данной мутацией [21]. Одновременно была проведена коррекция мутации с помощью ZNF в ИПКС, полученных из фибробластов пациента с БП: показано отсутствие мутантного белка в дофаминергических нейронах, полученных в результате дифференцировки скорректированных ИПКС [21]. Система ZNF позволяет также регулировать экспрессию генов путем создания химерных конструкций; так, химерный белок ZNF-KRAB использовался для подавления экспрессии гена *HTT* в мозге мышей линии R6/2, служащих моделью БГ [14].

Технология ZNF стала первым программируемым инструментом для коррекции генома, однако она подразумевает использование белков, которые сложно модифицировать для применения с новыми генами-мишенями и сложно доставлять компоненты данной системы в клетки.

*Редактирование генома с помощью системы TALEN.* В системе TALEN (Transcription Activator Like Effector Nucleases) роль ДНК-распознающих структур играют белковые домены, каждый из которых «узнает» только один нуклеотид [8]. Соединяя ДНК-узнающий фрагмент с ферментом, расщепляющим ДНК, можно получить систему с высокой специфичностью действия.

Примером использования системы TALEN для создания модели БП стало внесение в геном рыбы зебры мутантного гена *GBA* [13]. В другой работе в культуре стволовых клеток, полученных из фибробластов пациента с БГ, в первом экзоне с помощью системы TALEN была скорректирована экспансия CAG-повторов, причем коррекция сохранилась при дифференцировке ИПСК в специализированные нейроны *in vitro* и *in vivo*; это сопровождалось нормализацией ряда сигнальных путей передачи сигнала (BDNF и др.), повышением устойчивости клеток и нормализацией работы митохондрий в нейрональных предшественниках [7]. При полногеномном секвенировании 1795 пожилых жителей Исландии в гене белка-предшественника бета-амилоида (*APP*) была обнаружена мутация (A673T), которая защищает от БА и когнитивного снижения в пожилом возрасте [12]. С помощью системы TALEN в культуре стволовых клеток вводили мутацию A673V в ген *APP*, что способствовало развитию альцгеймеровской патологии за счет повышения агрегации и токсичности белка, тогда как введение мутации A673T сопровождалось снижением расщепления белка APP, что может служить защитой от развития БА [12].

Несмотря на относительную легкость и дешевизну синтеза по сравнению с комплексами «цинковые пальцы», белки TALENs достаточно сложно синтезировать и доставлять внутрь клеток. Также проблемой является возможность непреднамеренных разрезов ДНК.

*Редактирование генома с помощью CRISPR/CAS 9.* Благодаря своей простоте, эффективности и широким возможностям система CRISPR/Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) за короткое время нашла применение в самых различных областях фундаментальной и прикладной биологии, биотехнологии и медицины. С помощью системы CRISPR/Cas9 можно осуществлять все виды модификаций генома: вносить точковые мутации, встраивать в определенные места новые гены либо, наоборот, удалять крупные участки нуклеотидных последовательностей, исправлять или заменять отдельные генетические элементы и фрагменты генов [2].

Так, например, с помощью системы CRISPR/Cas9 и однопочечного донора удалось отредактировать гетерозиготную мутацию в 4-м экзоне гена *PSEN1* в ИПСК, полученных из фибробластов пациентки с БА. Скорректированная клеточная линия в сопоставлении с мутантной линией является очень полезным ресурсом для изучения патологических клеточных фенотипов, связанных с этой конкретной мутацией [17]. Используя систему CRISPR/Cas9, исследователям удалось на карликовых свиньях выключить одновременно три гена, ассоциированных с БП – *DJ-1*, *PARK2* и *PINK1* [Wang et al., 2016]. В результате полногеномного секвенирования не было выявлено нецелевых замен и мутаций в геноме эмбрионов. Таким образом, простота, эффективность и мощность системы CRISPR/Cas9 позволяют модифицировать от одного до нескольких генов у модельных животных, что предоставляет в руки исследователей поистине уникальные экспериментальные возможности в моделировании и изучении нейродегенеративных заболеваний [Wang et al., 2016].

Плюрипотентные стволовые клетки человека, включая эмбриональные клетки и ИПСК, являются важнейшим инструментом регенеративной медицины. После трансплантации в мозг модельных животных дифференцированные из стволовых клеток нейрональные предшественники выживают, созревают и способствуют поведенческому восстановлению в моделях БП [5], БГ [15], эпилепсии [10]. Эти результаты подчеркивают потенциал ИПСК в лечении НЗД. Однако трансплантированные клетки не всегда интегрируются в правильные нейронные контуры и могут не вполне адекватно компенсировать утраченную функцию, что иногда чревато развитием серьезных побочных эффектов (таких, например, как тяжелые дискинезии при трансплантации дофаминергических нейронов). Одним из решений является разработка функционального «переключателя» в трансплантированных клетках, так что высвобождение нейротрансмиттера в них можно строго контролировать. Хомогенетические инструменты, в том числе DREADD (дизайнерский рецептор, активируемый исключительно дизайнерским препаратом), позволяют эффективно регулировать клеточную функцию [20]. DREADD – это семейство рекомбинантных G-протеиновых рецепторов, которые могут точно контролировать определенные сигнальные пути. Эти рецепторы могут активироваться фармакологически инертными соединениями, такими как клозапин-N-оксид (CNO), но не их нативным лигандом ацетилхолином. CNO можно принимать перорально, он легко проникает через гематоэнцефалический барьер, что позволяет дистанционно управлять экспрессирующими DREADD-нейронами в мозге [6]. Чен и соавторы пересадили человеческие дофаминергические нейроны, полученные из ИПСК, в мозг мыши с моделью БП, при этом рецептор DREADD в ИПСК был активирован с применением системы CRISPR/CAS9. Было обнаружено, что активность человеческих дофаминергических нейронов точно регулируется *in vitro* и *in*

*in vivo*, включая передачу сигналов между имплантированными нейронами и стриатными нейронами хозяина [9]. Основной проблемой при геномном редактировании является доставка систем редактирования в ядро и вероятность появления потенциально опасных непреднамеренных разрывов ДНК.

**Заключение.** Модели НДЗ на основе ИПКС, помимо их применения для поиска новых лекарств, позволяют преодолевать трудности в изучении механизмов развития этих заболеваний, которые отчасти связаны с ограниченным доступом к человеческим нервным клеткам. Растущую роль в современной нейробиологии играют новые высокотехнологичные подходы к моделированию нейродегенеративных заболеваний человека. Среди них – направленное геномное редактирование с помощью искусственных нуклеазных систем (CRISPR/Cas9 и др.), позволяющее осуществлять коррекцию генетических дефектов на уровне клеток. Особенно перспективным представляется применение технологии геномного редактирования на специализированных нейронах и ИПКС, получаемых от больных с наследственными формами нейродегенерации в результате клеточного репрограммирования [23]. Геномное редактирование позволяет быстрое и высокоэффективное создание нокаутных линий ИПКС для работ, связанных с изучением функций генов, а также с внесением мутаций в геном ИПКС для точного воспроизведения условий изучаемой болезни и возможной коррекции дефекта гена.

В целом, технология редактирования генома пока достаточно медленно находит применение в клинике, но ее большое будущее несомненно.

**Благодарность.** Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований №16-04-016627 А.

#### Литература

1. Абрамычева Н.Ю., Лысогорская Е.В., Шпилюкова Ю.С. и др. Молекулярная структура бокового амиотрофического склероза в российской популяции // *Нервно-мышечные болезни*. 2016; 4: 21–27.
2. Васильева Е.А. Применение системы направленного геномного редактирования CRISPR/Cas к плюрипотентным стволовым клеткам // *Цитология* 2015; 1: 19–30.
3. Иллариошкин С.Н. Современные представления об этиологии болезни Паркинсона // *Неврол. журн.* 2015; 4: 4–13.
4. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: МИА, 2002.
5. Лебедева О.С., Лагарькова М.А., Иллариошкин С.Н. и др. Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки: новые возможности в нейробиологии и нейротрансплантологии // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2011; 4: 37–45.
6. Alexander G.M., Rogan S.C., Abbas A.I. et al. Remote control of neuronal activity in transgenic mice expressing evolved G protein-coupled receptors // *Neuron* 2009; 63: 27–39.
7. An M.C., Zhang N., Scott G. et al. Genetic correction of Huntington's disease phenotypes in induced pluripotent stem cells // *Cell Stem Cell*. 2012; 11: 253–263.
8. Chen K., Gao C.J. TALENs: customizable molecular DNA scissors for genome engineering of plants // *Genet. Genomics* 2013; 40: 271–279
9. Chen Y., Xiong M., Dong Y. et al. Chemical control of grafted human PSC-derived neurons in a mouse model of Parkinson's disease // *Cell Stem Cell* 2016; 18: 817–826.
10. Cunningham M., Cho J.H., Leung A. et al. hPSC-derived maturing GABAergic interneurons ameliorate seizures and abnormal behavior in epileptic mice // *Cell Stem Cell* 2014; 15: 559–573.
11. Ghiglieri V., Calabrese V., Calabresi P. Alpha-synuclein: from early synaptic dysfunction to neurodegeneration // *Front. Neurol.* 2018; 9: 295.
12. Jonsson T., Atwal J.K., Steinberg S. et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline // *Nature* 2012; 488 (7409): 96–99.
13. Keatinge M., Bui H., Menke A. et al. Glucocerebrosidase 1 deficient *Danio rerio* mirror key pathological aspects of human Gaucher disease and provide evidence of early microglial activation preceding alphasynuclein-independent neuronal cell death // *Hum. Mol. Genet.* 2015; 24: 6640–6652.
14. Li Y., Moore R., Guinn M., Bleris L. Transcription activator-like effector hybrids for conditional control and rewiring of chromosomal transgene expression // *Sci Rep.* 2012; 2: 897.
15. Ma L., Hu B., Liu Y. et al. Human embryonic stem cell-derived GABA neurons correct locomotion deficits in quinolinic acid-lesioned mice // *Cell Stem Cell* 2012; 10: 455–464.
16. Moynahan M.E., Jasin M. Mitotic homologous recombination maintains genomic stability and suppresses tumorigenesis // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2010; 11:196–207.
17. Pires C., Schmid B., Petrus C. et al. Generation of a gene-corrected isogenic control cell line from an Alzheimer's disease patient iPSC line carrying a A79V mutation in PSEN1 // *Stem Cell Res.* 2016; 17: 285–288.
18. Wang X., Cao C., Huang J. et al. One-step generation of triple gene-targeted pigs using CRISPR/Cas9 system // *Sci Rep.* 2016; 6: 20620.
19. Sreedharan J., Blair I.P., Tripathi V.B. et al. TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis // *Science* 2008; 319 (5870): 1668–1672.
20. Sternson S.M., Roth B.L. Chemogenetic tools to interrogate brain functions // *Annu. Rev. Neurosci.* 2014; 37: 387–407.
21. Soldner F., Laganieri J., Cheng A. et al. Generation of Isogenic Pluripotent Stem Cells Differing Exclusively at Two Early Onset Parkinson Point Mutations // *Cell* 2011; 146: 318–331.
22. Williams A.J., Paulson H.L. Polyglutamine neurodegeneration: protein misfolding revisited // *Trends Neurosci.* 2008; 31: 521–528.
23. Xiong X., Chen M., Lim W.A., Zhao D., Qi I.S. CRISPR/Cas 9 for humangenome engineering and disease research. *Annu. Rev. Genom. Hum. Genet.* 2016; 17: 131–154.



## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИШЛОГО ДЕТСКО-ЮНОШЕСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ЮГРЫ

Виленский М.М.

Сургутский государственный университет, г. Сургут

На сегодняшний день, здоровье населения ХМАО-Югры, в особенности пришлого населения, а именно дети, находится под постоянным воздействием характерных факторов риска, что приводит к формированию специфической северной патологии. Отмечается напряжение механизмов адаптации к жизни на Севере у пришлого детско-юношеского населения. Особую роль в приспособлении организма на воздействие экстремальных факторов играют показатели степени активности регуляции сердечно-сосудистой системы (ССС) со стороны вегетативной нервной системы (ВНС). Наибольшее влияние на изменения параметров ССС в условиях адаптации к жизни на Севере оказывают состояние здоровья и физическая работоспособность каждого обследуемого юноши трёх возрастных групп (1 группа – 7-10 лет; 2 группа – 11-14 лет; 3 группа 15-17 лет), которые профессионально занимаются в футбольной школе «ЮНИОР» города Сургута. Оценка реактивности сердечного ритма даёт более полную характеристику функционального состояния ВНС человека.

Несоответствие адаптационного потенциала функциональных систем организма (ФСО) школьников и интенсивности учебной нагрузки приводит к возникновению состояний предболезни с последующим переходом в серьёзные патологии, риск которых наиболее высок среди молодых жителей территорий с тяжёлыми климатическими условиями, в т.ч. Югры [3, 5]. Использование современных биофизических подходов при регистрации параметров деятельности функциональных систем организма (ФСО), в первую очередь системы кровообращения как наиболее чувствительной к неблагоприятным воздействиям, у детей может служить основой для выработки новых стратегий в образовательной системе и создания эффективных здоровьесберегающих технологий.

На сегодняшний день, изучение закономерностей возрастных изменений физиологических параметров учащихся в условиях проживания на севере ХМАО-Югры с позиций системного анализа и синтеза в рамках теории хаоса-самоорганизации (ТХС) является весьма актуальной проблемой биомедицинских наук [6-9].

**Целью исследования** было изучение возрастной динамики параметров вегетативной нервной системы детско-юношеского населения Югры методом вариационной пульсоинтервалографии.

Обследовано в осенний период 2018 года 75 человек (юноши) трёх возрастных групп по 25 человек в каждой: 1-я группа – 7-10 лет; 2-я группа – 11-14 лет; 3-я группа – 15-17 лет. Обследованные были без патологий и жалоб на здоровье.

Основные параметры ССС обследуемых образовывали тринадцатимерное фазовое пространство вектора состояний системы (ВСС) в виде  $x=x(t)=(x_p, x_2, \dots, x_m)^T$ , где  $m=13$ . Эти координаты  $x_i$  состояли из:  $x_1$  – SIM – показатель активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, у.е.;  $x_2$  – PAR – показатель активности парасимпатического отдела, у.е.;  $x_3$  – SDNN – стандарт отклонения измеряемых кардиоинтервалов, мс;  $x_4$  – INB – индекс напряжения (по Р.М. Баевскому);  $x_5$  – SSS – число ударов сердца в минуту;  $x_6$  –  $S_pO_2$  – уровень оксигенации крови (уровень оксигемоглобина);  $x_7$  – VLF – спектральная мощность очень низких частот, мс<sup>2</sup>;  $x_8$  – LF – спектральная мощность низких частот, мс<sup>2</sup>;  $x_9$  – HF – спектральная мощность высоких частот, мс<sup>2</sup>;  $x_{10}$  – Total – общая спектральная мощность, мс<sup>2</sup>;  $x_{11}$  – LFnorm – низкочастотный компонент спектра в нормализованных единицах;  $x_{12}$  – HFnorm – высокочастотный компонент спектра в нормализованных единицах;  $x_{13}$  – LF/HF – отношение низкочастотной составляющей к высокочастотной.

**Материалы и методы.** Определение всех этих величин производилось с помощью нового способа и с помощью устройства «ЭЛОКС -1М» (ЗАО ИМЦ «Новые приборы», г. Самара). Обработка данных в рамках статистики всех  $x_i$  производилась в программе *Statistica 6.1* и трёх новых авторских программах (№ 2006613212, № 2007614714, № 2010613309). Первоначально производилась идентификация возможности нормальных законов распределения и одновременно обрабатывались выборки  $x_i$  в рамках непараметрических распределений. После их разделения, далее, все выборки переводились в непараметрические распределения, и производилось сравнение всех  $x_i$  для всех трёх пар (трёх возрастных групп). Методами теории хаоса-самоорганизации решалась задача системного синтеза (ранжирования признаков  $x_i$ ) на основе расчёта параметров квазиаттрактора (КА) [5-9].

Применялись новые методы ТХС, разработанные и запатентованные в СурГУ, которые обеспечили расчёт параметров КА поведения вектора состояния системы  $x(t)$  в ФПС. Для этих целей динамика кардиоинтервалов быстрым преобразованием Фурье представлялась в виде амплитудно-частотной характеристики (АЧХ) и строились фазовые портреты, где в качестве функции (первой координаты)  $x_1=x_1(t)$  использовались сами кардиоинтервалы (как функции времени  $t$ ), вторая фазовая координата  $x_2=x_2(t)=dx_1/dt$  являлась скоростью изменения  $x_1(t)$ . Определение параметров квазиаттракторов основано на расчётах вариационных размахов  $\Delta x_i$  для каждой координаты вектора  $x(t)$  [1-4, 6-10].

Определение квазиаттрактора введено на ограниченном временном отрезке  $t$ , т.к. биосистема постоянно эволюционирует (параметры квазиаттрактора могут существенно отличаться на различных отрезках времени).

Это показали и наши исследования, представленные в настоящем сообщении. Фактически, мы представляем скорость эволюции функций организма (у нас СССР) с возрастом.

**Результаты и их обсуждение.** Известно, что параметры variability сердечного ритма являются объективными показателями состояния СССР и регуляторных систем организма, т.к. непосредственно характеризуют активность нейровегетативного системного комплекса. Изменения параметров ВСР могут характеризовать степень напряжения регуляторных механизмов при стрессовых воздействиях, либо отражать связь наблюдаемых изменений активности отделов вегетативной нервной системы, состоянием сосудистого центра и высших вегетативных центров и т.д. [1, 2, 10].

Исследование параметров СССР детско-юношеского населения Югры показало для младшей возрастной группы доминирование парасимпатического (PAR) отдела ВНС над симпатическим (SIM) отделом вегетативной нервной системы.

Установлено, что у детско-юношеского населения имеется разная скорость падения SIM и его нарастания. Динамика у мальчиков представлена как характерный пример изменений для мальчиков разных возрастных групп (испытуемый  $M_2I$ , возраст 7 лет, площадь квазиаттрактора  $S_1=79500$  у.е., испытуемый  $Cp_2I$ , возраст 8 лет, площадь квазиаттрактора  $S_2=94700$  у.е., испытуемый  $Cm_2I$ , возраст 16 лет,  $S_3=80200$  у.е.).

Мы использовали стохастический подход в оценке параметров квазиаттракторов КИ. Фактически, мы применили стохастическую для оценки хаотической динамики КИ [1-5].

**Заключение.** В регуляции динамики ВСР учащихся Югры, превалирует активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, что свидетельствует о формировании у них холинергического гомеостаза, который наиболее выражен в препубертатную и пубертатную фазы подросткового возраста с учётом прошлого аспекта, а также с точки зрения занятий профессиональным видом спорта. Метод математического моделирования параметров ВСР учащихся в многомерном фазовом пространстве состояний (в сочетании с традиционными детерминистско-стохастическими методами) обеспечивает получение объективной информации о функциональном состоянии, механизмах нейровегетативной регуляции функций и степени адекватности реакций организма на факторы учебного процесса и условия жизнедеятельности.

#### Литература

1. Григоренко, В.В. Алгоритм автоматизированной диагностики динамики возрастных изменений параметров сердечно-сосудистой системы при нормальном старении в оценке биологического возраста / В.В. Григоренко, В.М. Еськов, С.А. Лысенкова, В.С. Микшина // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2017. – Т.16. – № 2. – С. 357-362.
2. Еськов, В.М. Измерение хаотической динамики двух видов теппинга как произвольных движений / В.М. Еськов, Т.В. Гавриленко, Ю.В. Вохмина [и др.] // Метрология. – 2014. – №6. – С. 28-35.
3. Еськов, В.М. Теорема Гленсдорфа – Пригожина в описании хаотической динамики тремора при холодном стрессе / В.М. Еськов, Ю.П. Зинченко, М.А. Филатов [и др.] // Экология человека. – 2017. – № 5. – С. 27-32.
4. Еськов, В.М. Биофизические проблемы в организации движений с позиций теории хаоса-самоорганизации / В.М. Еськов, Ю.П. Зинченко, О.Е. Филатова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – Т.23. – № 2. – С.182-188.
5. Еськов, В.М. Гомеостатические системы не могут описываться стохастически или детерминированным хаосом / В.М. Еськов, В.В. Полухин, Д.Ю. Филатова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – Т. 22. – № 4. – С.28-33.
6. Еськов, В.М. Проблема выбора абстракций при применении биофизики в медицине / В.М. Еськов, О.Е. Филатова, В.В. Полухин // Вестник новых медицинских технологий. – 2017. – Т.24. – № 1. – С. 158-167.
7. Зилов, В.Г. Экспериментальные исследования статистической устойчивости выборок кардиоинтервалов / В.Г. Зилов, А.А. Хадарцев, В.В. Еськов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. – Т.164. – № 8. – С.136-139.
8. Филатова, Д.Ю. Сравнение параметров сердечно-сосудистой системы группы учащихся Югры в аспекте адаптации организма к условиям Севера / Д.Ю. Филатова, К.А. Эльман, Д.В. Горбунов [и др.] // Сложность. Разум. Постнеклассика. – 2015. – № 4. – С.13-21.
9. Филатова, Д.Ю. Сравнительный анализ хаотической динамики параметров кардио-респираторной системы детско-юношеского населения Югры / Д.Ю. Филатова, К.А. Эльман, М.А. Срыбник [и др.] // Сложность. Разум. Постнеклассика. – 2017. – № 1. – С.12-18.
10. Филатова, Д.Ю. Матрицы парных сравнений выборок в оценке хаотической динамики параметров кардиоритма детско-юношеского населения Югры / Д.Ю. Филатова, К.А. Эльман, М.А. Срыбник [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2017. – №2. – Публикация 1-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/1-5.pdf> (дата обращения: 14.06.2017).

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-23-24

## ВКЛАД ВОЗРАСТНОГО ГИПОГОНАДИЗМА В РАЗВИТИЕ ХРОНИЧЕСКОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Гайфутдинов Р.Т., Перминова С.К.

*КГМУ, г. Казань*

В связи с ростом продолжительности жизни населения, отмечается закономерное увеличение числа стареющих мужчин, качество жизни которых становится важной медико-социальной проблемой [1, 2]. В последние годы подчёркивается тесная связь возрастного гипогонадизма на развитие таких патологических состояний как: гиперхолестеринемия, инсулинрезистентность, метаболический синдром, артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия, которые приводят к поражению магистральных и мелких сосудов головного мозга, ухудшая его перфузию [3]. Заместительная терапия тестостероном сама способна увеличивать мозговую перфузию по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, приводит к улучшению зрительно-пространственного восприятия, с соответствующим улучшением метаболизма глюкозы по данным позитронно-эмиссионную томографию с 18 F-фтордезоксиглюкозой [8]. Подчеркивается значение андрогеновых рецепторов головного мозга как модуляторов нейротрофики и пластичности [7]. Известно, что и когнитивные расстройства и депрессия имеет тенденцию к увеличению по мере снижения уровня тестостерона [7, 8, 9].

Обнаружена значительная представленность андрогенодефицита у больных атеротромботическим инсультом на фоне метаболического синдрома (72%) [5]. Целью нашего исследования явилась оценка влияния возрастного андрогенодефицита на развитие хронической сосудистой патологии головного мозга. Как известно, начальным проявлением цереброваскулярной патологии является когнитивные нарушения, психоэмоциональные расстройства псевдоневротического типа [3]. В связи с чем, для оценки начальных проявлений хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) мы использовали нейропсихологические (МОСА тест) и экспериментально-психологические тестирования (опосредованные запоминания, тест запоминания 10 слов А.Р. Лурия, корректурная проба Бурдона, тест Шульте). Для оценки психоэмоционального состояния использовались тесты тревоги Тейлора и депрессии Гамильтона. Диагностика возрастного андрогенного дефицита включала: клинический осмотр и заполнение специального опросника AMS (опросник по симптомам старения у мужчин), определение концентрации (методом ИФА): общего тестостерона; глобулина, связывающего половые стероиды с последующим расчетом уровня свободного тестостерона. Критериями гипогонадизма по рекомендациям Международного общества по изучению пожилых мужчин (ISSAM 2008 г.) являлись: концентрация общего тестостерона менее 12 нмоль/л; концентрация свободного тестостерона менее 250 пкмоль/л [4, 5].

Было обследовано 65 мужчин зрелого возраста (средний возраст – 52,3±5,2 года). Критериями исключения являлись: наличие деменции, перенесенного в течение года инсульта с речевыми и двигательными нарушениями, патология щитовидной железы, ВИЧ, алкоголизм, хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации. У 41 обследованного (средний возраст – 53,5±4,9 года) обнаруживались признаки ХИГМ, которые выражались в жалобах на головные боли (78%), быструю утомляемость (55%), плохую усвояемость и субъективные нарушения памяти (52%), головокружение несистемного характера (36%). Неврологические симптомы – аннотация, постуральная неустойчивость, патологические знаки регистрировались у 81% мужчин. Эти больные вошли в 1-ю (основную) группу. 2-ю (контрольную) группу составили 24 практически здоровых мужчины (средний возраст – 50,3±5,1 года) без признаков ХИГМ, некоторые из которых предъявляли жалобы на головные боли, снижение работоспособности. Перечисленные жалобы носили нестойкий характер, проходили при снижении нагрузки или после отдыха. Гипогонадизм был выявлен у 52% обследованных с ХИГМ что, достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контрольной группой. Он регистрировался у 21% мужчин и соответствовал легким клиническим проявлениям. Средний балл по опроснику AMS в группе пациентов с ХИГМ составил 37,8±11,6 балла, в контрольной группе – 24,2±5,7, ( $p < 0,001$ ). Уровень общего тестостерона в основной группе – 18,1±10,6 нмоль/л, в контроле – 23,1±8,5 нмоль/л; уровень свободного тестостерона – соответственно 279,4±162 нмоль/л и 378,2±189 нмоль/л.

МОСА тест обнаружил снижение когнитивных функций в основной группе (24,5±2,6 балла, в контроле – 25,6±3,8 балла;  $p < 0,05$ ). При проведении экспериментально-психологического обследования в тесте на опосредованное запоминание зафиксировано снижение запоминания слов до 11,4±4 в основной группе и до 12,5±4 – в группе контроля (при норме запоминания 16 слов из 18). Тест запоминания 10 слов по А.Р. Лурия – 7,2±2 – в основной и 8,2±1,7 – в группе контроля. Корректурная проба выявила значимое ( $p < 0,001$ ) снижение индекса устойчивости (0,020±0,02) в основной группе по сравнению с контролем (0,016±0,01). Выполнение теста Шульте в основной группе составило 49±12 с, в контрольной группе – 42±9 с ( $p < 0,05$ ).

Проведение тестов у мужчин 1-й группы обнаружило не только замедление темпа психических процессов, ухудшение переключаемости, но и сопровождалось утомлением, частыми ошибками при выполнении заданий, вегетативными проявлениями – потливостью, покраснением лица, подъемом АД.

Эмоциональные нарушения, оцениваемые в тесте Тейлора, выявляли повышенный уровень тревожности у мужчин основной группы (14,5±13,0 балла) по сравнению с группой контроля (10,9±8,6 балла,  $p < 0,05$ ). Уровень депрессии, оцениваемый по тесту Гамильтона, свидетельствовал о наличии депрессивных расстройств у мужчин основной группы (8,3±8,2 балла, в группе контроля – 4±3,5 балла;  $p < 0,001$ ).

**Выводы:** выявлена ассоциация между возрастным андрогенным дефицитом и сосудистой патологией головного мозга. У мужчин с клиническими и лабораторными проявлениями дефицита тестостерона с большим постоянством обнаруживаются признаки цереброваскулярной патологии. Они выражаются нарушениями памяти, внимания, эмоциональными расстройствами в виде повышенной тревоги и депрессии, что отражает дисфункцию неспецифических структур мозга и свидетельствует об участии мужских половых гормонов в формировании начальных проявлений цереброваскулярной болезни. Полученные результаты носят предварительный характер, и подчеркивают целесообразность более углубленного изучения проблемы, а так же открывают перспективу поиска патогенетической терапии ХИГМ.

#### Литература

1. Гайфутдинов Р.Т., Касимов М.Р., Сычев В.И. Клинические проявления климактерических расстройств у мужчин / Тезисы докладов 10 Всероссийского съезда неврологов с международным участием. Н. Новгород, 2012. С. 645–646.
2. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина, 2006. 260 с.
3. Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О. Когнитивные нарушения и метаболический синдром // «Доктор. Ру» Неврология Психиатрия. 2016. Т. 4 (121). С. 14–21.
4. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А. и др. Обследование мужчины. М.: Практическая медицина, 2016. 160 с.
5. Максимова М.Ю., Москвичева А.С., Четкин А.О. Изменение андрогенного статуса у мужчин с атеротромботическим инсультом. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2017; 11(3): 29–35.
6. Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M. et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations // J. Androl. 2006. Vol. 27, № 2. P. 135–137.
7. Maggio M, Dall'Aglio E, Lauretani F, et al. The hormonal pathway to cognitive impairment in older men. J Nutr Health Aging. 2012;16:40–54.
8. Jung, H. J., & Shin, H. S. Effect of Testosterone Replacement Therapy on Cognitive Performance and Depression in Men with Testosterone Deficiency Syndrome. The World Journal of Men's Health. 2016. 34(3), 194–199.
9. Janowsky JS. Thinking with your gonads: testosterone and cognition. Trends Cogn Sci. 2006;10:77–82.

*DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-25-26*

## НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОЛОНГАЦИИ РЕМИССИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Головкин В.И., Поздняков А.В., Сагян А.С.

*СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург*

**Введение.** Рассеянный склероз (РС) – это мультифакториальное полигенное воспалительно-дегенеративное заболевание центральной нервной системы лиц преимущественно молодого возраста характеризующееся прогрессивно-ремитирующим течением с доминантой разрушения миелина и клинической оптико-пирамидно-мозжечковой симптоматикой. Родоначальник учения о рассеянном склерозе французский врач-исследователь Ж-М Шарко сформулировал гениальное для своего времени указание идущим за ним о необходимости ранней диагностики заболевания и «извлечения выгоды из той самопроизвольной склонности к послаблениям, которые замечаются в большинстве случаев» (Шарко, СПб, 1876). Таким образом, пролонгация спонтанных ремиссий на основе использования эндогенных механизмов защиты от разрушения и является главным путём вторичной профилактики обострений РС, его прогрессивности и инвалидизации больных.

**Цель работы.** На основе собственного 25-летнего опыта современной инструментальной диагностики и лечения больных РС показать возможность метаболической амплификации и антиноцицептивного воздействия, как способов продления клинической ремиссии данного заболевания.

**Материал и методы.** Обследовано 115 больных с клинически достоверным РС. Из них 10 – в дебюте заболевания и 53 – в состоянии клинической ремиссии вторично-прогрессивного рассеянного склероза (ВПРС). Выраженность клинической симптоматики не превышала 3-4 баллов по шкале EDSS (J. Kurtzke, 1983), длительность заболевания была не более 5 лет. Инструментальное обследование заключалось в производстве протонной магнитно-резонансной спектроскопии (<sup>1</sup>H МРС) у 63 больных в сравнении с данными здоровых волонтеров (25 чел.) (А. В. Поздняков, 2001) и суперпозиционном электромагнитном сканировании (СПЭМС) (Н.П. Меткин, 2005) головного мозга у 52 больных в фазе неустойчивой клинической ремиссии при рецидивирующе-ремитирующем течении РС (РППС). Обследования проведены в амбулаторном режиме до и после комплекса лечебных мероприятий, выполняемых в течение 6 месяцев.

**Результаты исследования.** Для дебюта заболевания было характерно увеличение пика инозитола на спектрограмме (рис. 1) по сравнению со здоровыми лицами (рис. 2) на 25-75%. При ВПРС появлялся пик резонанса от суммарной фракции липидов мозга, что свидетельствовало о продолжающемся разрушении мембран клеток. При обследовании больных РС с помощью СПЭМС получены данные, указывающие на глубокие метаболические сдвиги, заключающиеся в лактат-ацидозе, тканевой гипоксии, вследствие нарушения функции каскада дыхательных ферментов убихинона и цитохрома, повышении перекисного окисления с появлением гидроперекисей, в снижении функциональной активности нейротрансмиттеров (по плотности никотиновых и мускариновых ацетилхолиновых рецепторов, концентраций дофаминовых, адреналиновых, норадреналиновых и гистаминовых медиаторов, плотности рецепторов мозжечка и ствола мозга к 5-окситриптофану).

Наиболее яркие изменения касались снижения окислительного метаболизма митохондрий: Все изучаемые показатели электроннотранспортной цепи (ЭТЦ) больных РС имели достоверные ( $p < 0,05$ ) отрицательные значения, т.е. их кривая на графике СПЭМС располагалась существенно ниже условных референтных значений: ЦХ а –  $3,0 \pm 0,05$  у.е. в 80%; ЦХ б –  $4,7 \pm 0,07$  в 79%; ЦХ с –  $3,1 \pm 0,06$  в 68% (цитохромы а, б, с); Со Q –  $2,9 \pm 0,04$  в 90% (убихинон, или коэнзим Q<sub>10</sub>) и ЦХ-С-окс (цитохром-С-оксидаза) –  $3,3 \pm 0,05$  в 85% случаев. Пики электромагнитного резонанса от рецепторов для серотонина и гистамина оказались выше изолинии на  $1,4 \pm 0,02$  в 61% случаев и  $4,1 \pm 0,02$  у.е. в 75% случаев ( $p < 0,05$  и  $0,01$  соответственно). Пики резонанса от рецепторов для норадреналина и дофамина были ниже изолинии на  $1,7 \pm 0,02$  в 93% случаев и  $1,9 \pm 0,03$  у.е. в 94% случаев ( $p < 0,001$  для обоих нейротрансмиттеров).

Учитывая полученные данные о дестабилизации мембран миелина начинающейся уже в дебюте заболевания и продолжающейся при клинически достоверном РС, о снижении окислительного метаболизма с нарушением каскада дыхательных ферментов митохондрий, о падении уровня катехоламиновой нейротрансмиттерной передачи и повышении гистаминовой нагрузки в тканях мозга, нами предложен и использован комплекс отечественных препаратов, ведущим из которых является инновационный мексидол (3-окси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат), заявленный как антигипоксикант с антиоксидантным действием (ООО НПК Фармасофт, Москва), а также отечественные средства, содержащие фосфатидилсерин (нейролецитин, олеопреннейро), адаптогены симпатомиметического ряда (женьшень, кордицепс, элеутерококк), гомеопатический препарат убихинон композитум (Арнебия, Москва) и современные антигистаминные лекарства 4-го поколения – селективные ингибиторы антигистаминовых рецепторов H1 (лоратадин, цетиризин), а при бронхоспазмах – блокатор лейкотриеновых рецепторов сингулар. Мексидол назначался 44 пациентам в возрасте от 20 до 39 лет (25-ти женщинам и 19-ти мужчинам), страдающим в течение 3-х–5 лет ремитирующим и вторично-прогрессивным РС (EDSS от 2,5 до 3,5 баллов) в условиях процедурного кабинета поликлиники внутривенно струйно медленно в течение 5-7 мин. утром в дозе 500 мг и внутримышечно вечером в дозе 250 мг с интервалом между введением препарата 8 часов в течение 14-ти – 21-го дня и далее в домашних условиях по 250 мг перорально 2 раза в день в течение 4-х месяцев.

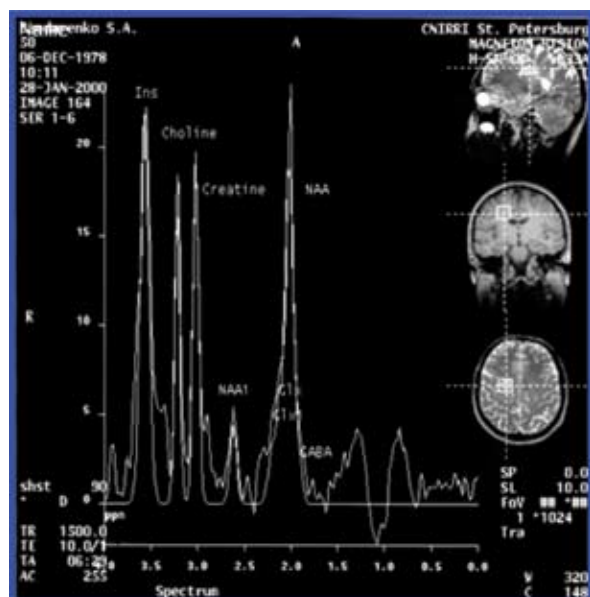


Рис. 1. Больной К., 25 лет, многоочаговый дебют РС. Выраженное увеличение пика резонанса от фосфатидилинозитола миелиновых мембран при ПМРС 1,5 Тс

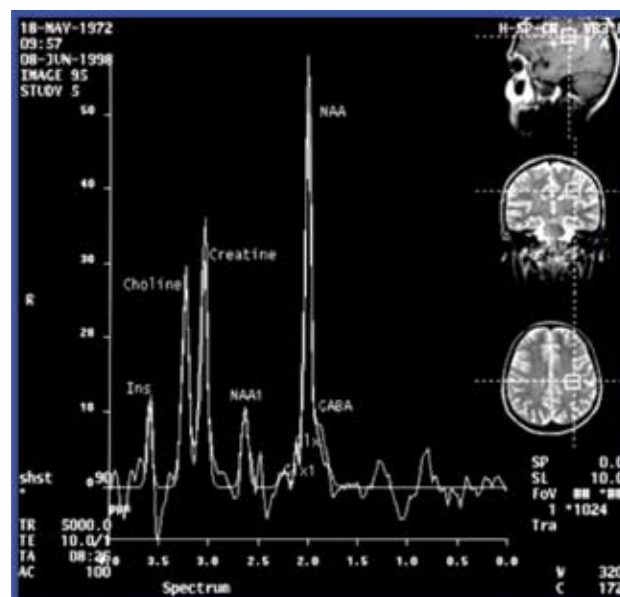


Рис. 2. Спектрограмма метаболитов головного мозга у здорового волонтера, 25 лет: инозитол (Ins), холин (Cho), креатин (Cr), N-ацетиласпартат (NAA), глутамин/глутамат (Glx1/Glx), гаммааминобутил (Gaba-ГАМК)

Таблица 1.

Некоторые механизмы пролонгации ремиссии рассеянного склероза по данным суперпозиционного электромагнитного сканирования мозга (M±т у.е.)

Параметры	до лечения, n=44	после лечения, n=44	здоровые, n=25
Убихинон	11,5±2,5	15,5±0,5*	19,4±3,0
Гидроперекиси	1,5±0,75	0,38±0,15**	0,0
Глутамат	320,0±45,0	250,0±7,5*	150,5±3,0
ГАМК	210,0±10,0	250,0±5,0*	255,0±

Примечание: под «параметрами» понимается плотность потока электромагнитного поля, характерная для данных функциональных элементов ткани в конечном её объёме. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$

У всех 44 больных назначенное лечение продолжалось в течение года. За этот период ни относительных, ни абсолютных обострений РС не наблюдалось.

**Обсуждение полученных результатов.** Снижение уровня активности убихинона в 90% случаев, повышение уровня инозитола в 75% случаев и в дальнейшем появление жирных кислот в тканях мозга свидетельствует о выраженной митохондриальной дисфункции со снижением качества окислительного метаболизма и биоэнергетики выздоровления. Это соответствует и данным других авторов (С.В.Котов и др., 2015) о понижении уровня сукцинат- (анаэробный путь митохондриального окисления) и глицерофосфатдегидрогеназы (изменения обмена жирных кислот в митохондриях) в лимфоцитах крови. В настоящее время митохондриям отводится центральная роль в аксональной дегенерации при РС (Campbel G.R., 2015), а перспективной терапевтической стратегии считается использование антиоксидантов митохондриальной направленности (V.P. Skulachev et al., 2007). В комплекс лекарственных средств митохондриальной направленности нами включены мексидол, фосфатидилсерин (LeciPS), убихинон, что уже через 6 месяцев приводило к достоверному улучшению активности убихинона (табл. 1). Включение мексидола в сукцинатный (аминобутиратный) шунт Робертса позволяет амплифицировать (усилить) окислительный метаболизм, а вместе с потенцированием действия убихинона (убихинон композитум) улучшить и клеточное дыхание. Способность мексидола влиять на фосфолипидный состав мембран, в частности фосфатидилинозита, позволяет прогнозировать улучшение двигательной ацетилхолинзависимой функции нейронов, а вместе с потенцированием действия фосфатидилсерина (нейролецитин) и центральных механизмов памяти, концентрации внимания и бодрствования (Т.А. Воронина, 2016). Сочетание сукцината с LeciPS амплифицирует метаболический шунт Кеннеди, направленный на стабилизацию цитоплазматических мембран (А.И. Федин, 2015).

Глутаматная эксайтотоксичность является фундаментальным механизмом прогрессивности многих дегенеративных заболеваний, в том числе и РС. Мексидол подавляет развитие глутамат-индуцируемой нейротоксичности и железо-индуцируемого перекисного окисления (Л.Д. Лукьянова, 2000), что продемонстрировано нами в виде снижения активности глутамата в условиях практически устранённого действия гидроперекисей (табл. 1). Принципиально важным является обнаруженный нами феномен ноцицептивной направленности патогенеза РС: (снижение плотности норадреналиновых и повышение плотности гистаминовых рецепторов клеток мозга). Поэтому необходимым являлось назначение адаптогенов аккуратного симпатомиметического действия в сочетании с длительным (до года) приёмом селективных ингибиторов гистаминовых рецепторов. Результатом этого воздействия явилось увеличение пула ГАМК-эргических нейронов (табл. 1), которые, как известно, являются промодуляторами и норадренергических и гистаминергических нейронов.

**Вывод.** Для пролонгации ремиссии рассеянного склероза необходим комплекс долговременных мероприятий метаболической и антиноцицептивной направленности.

#### Литература

1. Шарко, Ж-М. Болезни нервной системы / Ж-М Шарко // СПб: Изд-во А. Траншея. – 1876. – 348 с.
2. Поздняков, А.В. Роль протонной магнито-резонансной спектроскопии в диагностике заболеваний головного мозга / А.В.Поздняков // Автореф. дисс...докт. мед. Наук. СПб. – 2001. – 32 с.
3. Kurtzke, J.F. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) / J. F. Kurtzke // *Neurology*. – 1983. - V.33. – P.1444-1452
4. Меткин, Н.П. Патент на изобретение №2290869. / Н. П. Меткин Заявка №20519763. Приоритет изобретения 24 июня 2005 г. Зарегистрировано в Госреестре изобретений РФ 10 января 2007 г. Срок действия патента 24.06. 2025 г.
5. Котов, С.В. Митохондриальная недостаточность при рассеянном склерозе / С. В. Котов, О. П. Сидоров, Е.В. Бородатая // ЖНИП им. С.С.Корсакова. 2015. – Т.15.- В.2. – С.61-62.
6. Campbell, G.R. Центральная роль митохондрий в аксональной дегенерации при рассеянном склерозе / R. G. Campbell, J.T.Worrall, D.J. Mahad // *Multiple Sclerosis Journal (rus)*, 2015.- Т.1. -№1.- С.102-108.
7. Skulachev V.P. *Mitochondria-targeted Antioxidants as a Prospective Therapeutic Strategy for Multiple Sclerosis.* / V.P. Skulachev, E.K. Fetisova, B.V. Chernyak, G.A. Korshunova, M.S. Muntyan // *Current Medicinal Chemistry*.  
Doi: 10.2174/0929867324666170316114452.
8. Воронина, Т.А. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике / Т. А. Воронина // РМЖ, Неврология, – 2016.-№7.- С.2-7.
9. Федин, А.И. Окислительный стресс и его коррекция при неврологических болезнях / А.И.Федин // Журнал Ремедиум Приволжье, 2015. – №7. – С.28-30
10. Лукьянова, Л.Д. *Современные проблемы гипоксии* / Л. Д. Лукьянова // *Вестник РАМН.*- 2000. – №9. – С.3-12

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-27-29

## ПРОЛАКТИН КАК ФАКТОР ПРОТЕКЦИИ ЦНС У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЕЙ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Гузев А.К., Предтеченская Е.В., Сорокина И.В., Айдагулова С.В.

*Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,  
Лаборатория фармакологических исследований НИОХ СО РАН, г. Новосибирск*

**Аннотация.** Половые различия течения рассеянного склероза (РС), а также существенное изменение хода болезни во время беременности обуславливают интерес к исследованию влияния половых гормонов на патогенетические механизмы болезни, для чего существует ряд животных моделей. В настоящем исследовании изучено влияние метоклопрамид-индуцированной гиперпролактинемии на течение демиелинизации у мышей линии C57BL/6 разного пола в модели хронической купризоновой интоксикации.

В настоящем исследовании выявлено существенное влияние пролактина на течение купризоновой демиелинизации у самок и самцов при динамическом наблюдении в течение 12 нед эксперимента. Самки продемонстрировали умеренные обратимые изменения миелина на 6 нед. и незначительные дегенеративные изменения на 12 нед. У самцов выявлены аналогичные обратимые изменения на 6 неделе и процессы ремиелинизации на 12 неделе с умеренной нейродегенерацией.

**Цель исследования:** оценить влияние пролактина на течение купризоновой демиелинизации как модели прогрессирующего рассеянного склероза у экспериментальных животных разного пола.

**Материалы и методы.** В опыте использовались самцы и самки мышей линии C57BL/6 (по 20 особей) и нативные животные сходных характеристик. Купризоновая модель создавалась по известному протоколу [1-4]. Длительность эксперимента – 12 нед. Первой точкой отсчета стало исследование на пике демиелинизации – 6 нед. Вторая точка отсчета – 12 нед. от начала купризоновой диеты. Индукция гиперпролактинемии производилась путем подкожных инъекций метоклопрамида в область шеи в дозировке 125 мкг каждые два дня в течение 12 недель. Дозировка выработана на основе литературных данных для достижения концентраций пролактина, сходных с беременностью [5]. Начало введения метоклопрамида совпадало с началом приема купризона животными.

Проведено гистологическое исследование образцов мозолистого тела с помощью трансмиссионной электронной микроскопии ультратонких срезов. На 37 и 84 дни воздействия купризона половина животных из каждой группы была выведена из эксперимента методом декапитации.

Изучение ультратонких срезов и получение электронограмм проводились при увеличении в 5000, 12000 и 30000 раз с помощью просвечивающего электронного микроскопа JEM 1400 (Jeol, Япония) с цифровой камерой Veleta (EMSIS, Германия) и программным обеспечением iTEM (Jeol, Япония). При анализе электронограмм проведен морфометрический анализ с подсчетом валлеровых дегенераций и демиелинизированных аксонов по аналогии с существующими вариантами морфометрии [6-8], отсчитано по 300 аксонов в каждой группе.

Результаты гистологического исследования.

*Самки: первая точка – пик демиелинизации (6 недель).* В группе самок наблюдается преимущественно сохранная ультраструктура миелина с низкой степенью повреждения, олигодендроцитов. Полиморфные олигодендроциты (ОДЦ) демонстрируют высокую электронную плотность матрикса и развитие белоксинтезирующих органелл, что свидетельствует об активных синтетических процессах. Общее количество демиелинизированных волокон низко, отмечаются единичные аксоны с признаками валлеровой дегенерации.

*Самки: вторая точка – хроническая демиелинизация (12 недель).* На 12 неделе у самок наблюдаются в значительной мере сохранные миелиновые оболочки аксонов с наличием умеренного неравномерного контраста, свидетельствующего о частичном расслоении оболочек. В мозолистом теле определяется большое количество сохраненных и погибших клеток. Также видны множественные очаги ремиелинизации, которые наблюдаются как неповрежденные аксоны с тонкой прослойкой миелина (рис. 1, А). Отмечаются также единичные участки валлеровой дегенерации (рис. 1, В). ОДЦ окружены аналогичными очагами ремиелинизации и демонстрируют повышенную электронную плотность матрикса, что свидетельствует об активных синтетических процессах (рис. 1, С).

Таким образом, стадия пиковой демиелинизации с гиперпролактинемией у самок демонстрирует практически полную сохранность миелиновых оболочек, а изменения на стадии хронической демиелинизации (12 нед.) незначительны и преимущественно представляют собой обратимые явления с выраженными восстановительными процессами.

*Самцы: первая точка – пик демиелинизации (6 недель).* На стадии 6 недель в группе самцов с гиперпролактинемией наблюдается значительная демиелинизация с участками сохранного миелина. В то же время, тяжелых ультраструктурных поражений и значимых признаков клеточной гибели или аксональной дегенерации не наблюдается. Виден также выраженный полиморфизм олигодендроцитов с разной электронной плотностью цитоплазматического матрикса – от электронно-прозрачного до темного. Обнаруживаются также очаги ремиелинизации, а также почти полностью демиелинизированные аксоны без признаков внутренних ультраструктурных нарушений.

*Самцы: вторая точка – хроническая демиелинизация (12 недель).* На данной стадии у самцов наблюдаются признаки восстановления миелиновой оболочки с умеренными патологическими элементами. Видны множест-



НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

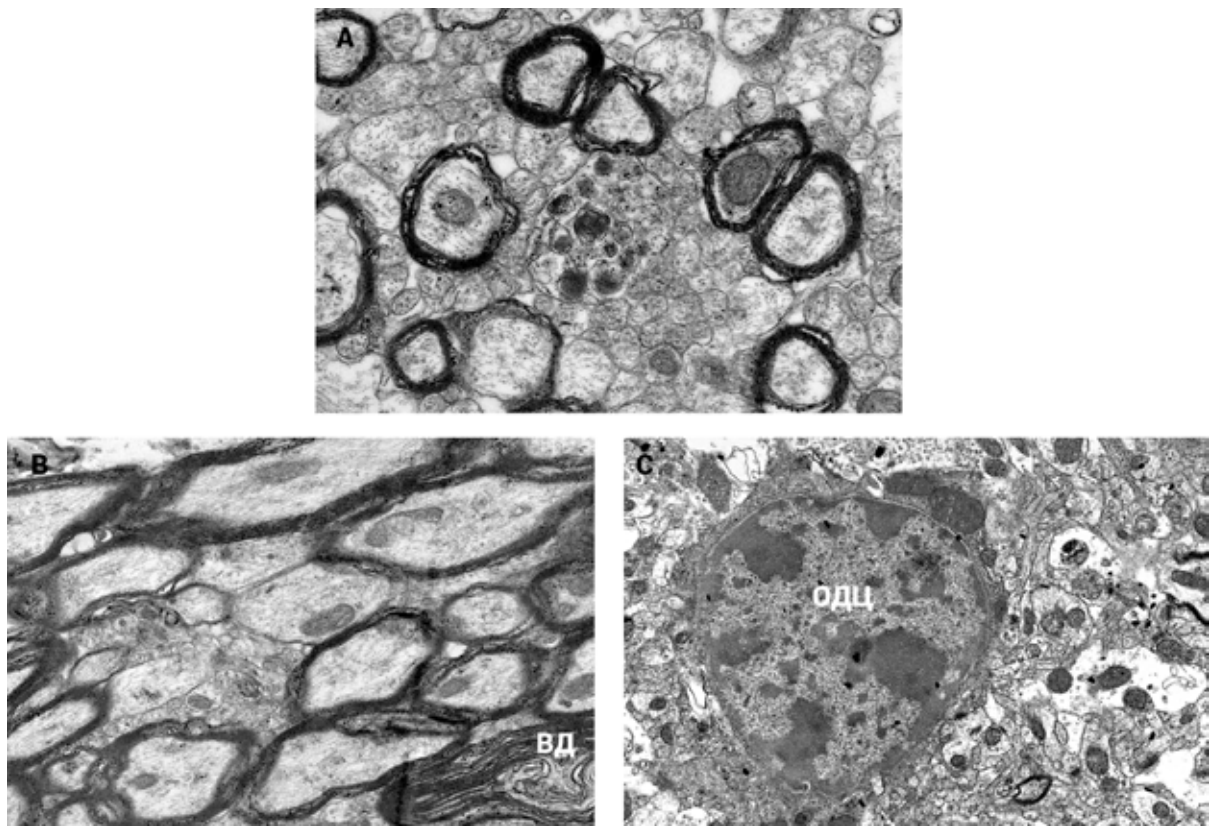


Рис. 1

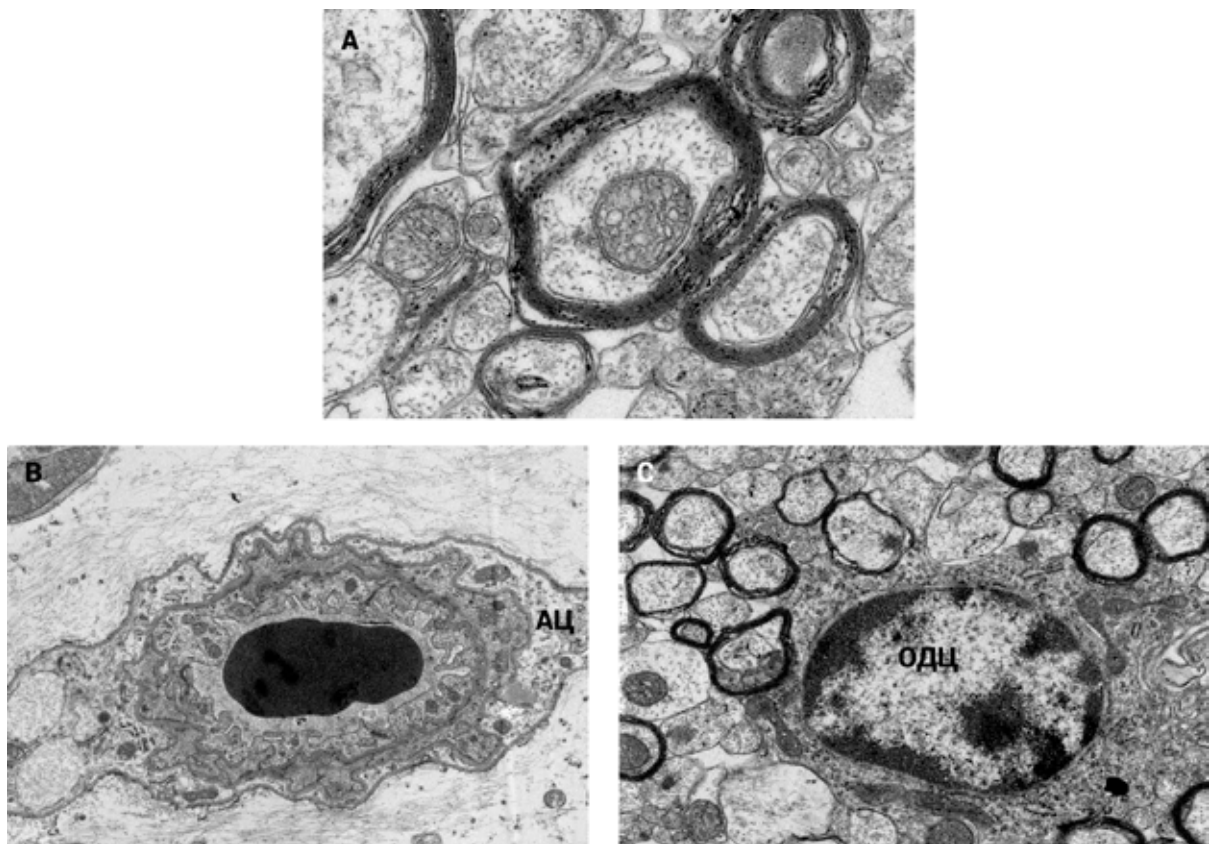


Рис. 2

венные очаги ремиелинизации, соседствующие с аксонами с умеренно поврежденной или интактной миелиновой оболочкой и незначительными ультраструктурными нарушениями (рис. 2, А). Были также обнаружены участки интактного гематоэнцефалического барьера с периваскулярным отеком с сохранными астроцитами без признаков поражения (рис. 2, В). ОДЦ демонстрировали умеренное повышение электронной плотности и были окружены аксоны с нормальным, умеренно расслоившимся или восстанавливающимся миелином (рис. 2, С).

Для всех групп животных был проведен морфометрический анализ (табл. 1).

Таблица 1

Результаты морфометрического анализа

Количество демиелинизированных аксонов в поле зрения (ув. 5000)			
Самки		Самцы	
Интактный контроль	2,33±0,43	Интактный контроль	2,64±0,84
Купризон + гиперпролактинемия, 6 недель	19,87±1,50	Купризон + гиперпролактинемия, 6 недель	20,54±2,32
Купризон + гиперпролактинемия, 12 недель	4,24±0,31	Купризон + гиперпролактинемия, 12 недель	26,24±2,39
Количество аксональных дегенераций в поле зрения			
Самки		Самцы	
Интактный контроль	0,32±0,09	Интактный контроль	0,29±0,11
Купризон + гиперпролактинемия, 6 недель	0,10±0,07	Купризон + гиперпролактинемия, 6 недель	0,36±0,17
Купризон + гиперпролактинемия, 12 недель	0,43±0,08	Купризон + гиперпролактинемия, 12 недель	0,43±0,13

Таким образом, длительная купризоновая интоксикация с одновременным воздействием индуцированной гиперпролактинемии у самок в значительной мере предохраняет миелиновые оболочки от разрушения, демонстрируя картину, близкую к интактному контролю даже на поздней стадии хронической демиелинизации. У самцов повреждения миелина выражены сильнее, однако протективный эффект наблюдается в значительной степени. Помимо этого, в группах обоих полов наблюдаются выраженные активные синтетические процессы в олигодендроцитах, в то время как участки нейродегенерации и пораженных участков миелина незначительны, что подтверждает гипотезу о выраженном протективном эффекте пролактина как от стандартной нейродегенерации, так и от глиоза, а также о стимулирующем влиянии пролактина на репаративные и синтетические процессы в микроокружении миелина.

Литература

- Hibbits N. Astrogliosis during acute and chronic cuprizone demyelination and implications for remyelination / N. Hibbits, J. Yoshino, T. Q. Le, and R. C. Armstrong // ASN Neuro – 2012. – vol. 4 – №6 – P.393–408.
- Hibbits N. Cuprizone demyelination of the corpus callosum in mice correlates with altered social interaction and impaired bilateral sensorimotor coordination / N. Hibbits, R. Pannu, T. J. Wu, and R. C. Armstrong // ASN Neuro. – 2009. – vol. 1. – №3. – P.153–164.
- Armstrong R. C. Endogenous Cell Repair of Chronic Demyelination / R. C. Armstrong, T. Q. Le, N. C. Flint, A. C. Vana, and Y.-X. Zhou // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 2006. – vol. 65. – №3. – P.245–256.
- Skripuletz T. Cortical Demyelination Is Prominent in the Murine Cuprizone Model and Is Strain-Dependent / T. Skripuletz et al. // Am. J. Pathol. – 2008. – vol. 172. – №4. – P.1053–1061.
- Verna C. Efeito da hiperprolactinemia induzida pela metoclopramida na cyrnea de camundongas / C. Verna et al. // "Arq. Bras. Oftalmol. – 2006. – vol. 69. -№ 5. – P. 645–649.
- Kramann N. Laquinimod prevents cuprizone-induced demyelination independent of Toll-like receptor signaling / N. Kramann, L. Menken, L. Hayardeny, U.-K. Hanisch, W. Brück // Neurol. – Neuroimmunol. Neuroinflammation. – 2016. – vol. 3 – №3 – P.e233.
- Bruck W. Reduced astrocytic NF-kB activation by laquinimod protects from cuprizone-induced demyelination / W. Bruck et al. // Acta Neuropathol. – 2012. – vol. 124. – №3. – P.411–424.
- Bando Y. Abnormal morphology of myelin and axon pathology in murine models of multiple sclerosis / Y. Bando et al. // Neurochem. Int. – 2015. – vol. 81. – P.16–27.

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-30-32

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ АЛЬЦГЕЙМЕРОВСКОГО ТИПА – РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Наумов К.М., Полухина Е.Ю.

*ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург*

Современный этап в изучении возможностей профилактики и терапии когнитивных нарушений, без преувеличения, можно назвать переходным от симптоматических подходов к курации пациентов – к патогенетическим. Накоплен достаточно большой опыт использования основных антидементных препаратов при различных нозологических формах, сопровождающихся развитием когнитивных нарушений, идут активные клинические испытания новых молекул.

В настоящее время, с позиций доказательной медицины, наиболее эффективными направлениями профилактики и терапии когнитивных нарушений являются своевременное выявление и коррекция факторов риска, назначение базисной долговременной медикаментозной поддержки с использованием ингибиторов ацетилхолинэстеразы и мемантина.

Важнейшее значение имеют профилактические мероприятия, которые должны проводиться у всех лиц пожилого возраста. Они включают общие мероприятия, такие как отказ от табакокурения, избыточного приема алкоголя, диету, уменьшение потребления соли, борьбу с ожирением, а также активную интеллектуальную, физическую и социальную деятельность. Прежде чем проводить медикаментозную коррекцию когнитивных нарушений, необходимо проанализировать возможное влияние препаратов, принимаемых пациентом по поводу сопутствующих заболеваний или симптомов, особенно психотропного действия.

Первичная профилактика предусматривает выявление и контроль факторов риска с целью предотвращения развития и прогрессирования когнитивных нарушений. Наиболее хорошую доказательную базу имеют мероприятия, направленные на коррекцию артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперлипидемии, гипергомоцистеинемии, мерцательной аритмии, патологии сердца. Коррекция факторов риска составляет основу программы ведения пациентов с недементными вариантами когнитивных расстройств.

Если когнитивный дефицит достигает стадии деменции, то обязательным является назначение базисной антидементной терапии, включающей один из ингибиторов ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) и мемантин, которые имеют хорошую доказательную клиническую базу и удовлетворительный профиль безопасности.

В клинической практике применяются три препарата из группы ингибиторов АХЭ: донепезил, галантамин и ривастигмин. Среди них донепезил является «чистым» ингибитором ацетилхолинэстеразы, галантамин дополнительно обладает модулирующим действием на никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, а ривастигмин, наряду с ацетилхолинэстеразой, блокирует фермент бутирилхолинэстеразу. Эффективность всех трех ингибиторов АХЭ доказана в крупных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, при этом, несмотря на особенности механизма действия, принципиальной разницы в эффективности и переносимости не выявлено.

Согласно современным рекомендациям по диагностике и лечению деменции, именно ингибиторы АХЭ отнесены к препаратам первого ряда при БА и ряде других деменций на стадии легкой или умеренной деменции. В клинических испытаниях показано, что ингибиторы АХЭ прежде всего влияют на внимание и регуляторные когнитивные процессы, связанные с функцией лобных долей. Вторично при этом могут улучшаться память, зрительно-пространственные и речевые функции. Помимо влияния на собственно когнитивные функции, препараты уменьшают выраженность поведенческих и аффективных нарушений, улучшают сон, повышают повседневную активность и степень бытовой независимости больных, снижают потребность в постороннем уходе, позволяют более длительно сохранять пациента в привычной бытовой обстановке. Эффективность ИАХЭ в пределах терапевтического диапазона дозозависима, поэтому для получения максимально возможного эффекта данного препарата следует стремиться к его наивысшей рекомендуемой дозе.

Мемантин – селективный низкоаффинный антагонист NMDA–глутаматных рецепторов. В нормальных условиях для активации NMDA-рецепторов необходимо наличие миллимолярных концентраций глутамата, что приводит к открытию ионных каналов на короткое время и обеспечивает возникновение управляемой деполяризации клеточной мембраны и нормальную передачу сигнала. При патологии наблюдаются долговременные стимуляции NMDA-рецепторов и деполяризация нейрональных мембран, что ведет к повышению уровня «шумового» сигнала и нарушению распознавания физиологически правильного стимула. Механизм действия мемантина связан с возможностью препарата физиологически активировать NMDA-рецепторы при передаче сигнала и одновременно кратковременно блокировать чрезмерную патологическую стимуляцию. В долгосрочной перспективе блокада NMDA-рецепторов, закрытие ионотропных каналов приводят к стабилизации клеточной мембраны, нормализации гомеостаза кальция, что составляет нейропротективный эффект мемантина. Кроме того, мемантин влияет на высвобождение дофамина в префронтальных отделах коры, а также посредством нормализации глутаматергической трансмиссии опосредованно влияет на другие медиаторные системы головного мозга, в том числе холинергическую, тем самым действуя на энторинальную кору и ее связи с теменно-височными отделами головного мозга.

В серии контролируемых исследований доказана способность мемантина улучшать и стабилизировать когнитивные функции, повседневную активность, уменьшать поведенческие нарушения у пациентов с БА как на ранней стадии, так и, особенно, на стадии умеренной и тяжелой деменции. Мемантин – препарат первого выбора при умеренной и тяжелой деменции, но может использоваться и на стадии легкой деменции в качестве монотерапии, особенно при невозможности применения ИАХЭ. Комбинированный приём ингибиторов АХЭ и мемантина целесообразен на этапе умеренной деменции в случае недостаточной эффективности монотерапии и, безусловно, показан на этапе тяжелой деменции. В многочисленных исследованиях показано, что комбинация данных препаратов приводит к повышению эффективности проводимой терапии, и не сопровождается повышением риска развития нежелательных явлений.

На сегодняшний день, опыт использования ингибиторов ацетилхолинэстеразы и мемантина составляет несколько десятилетий, и за это время накоплен большой практический опыт. Длительное время использование препаратов данных групп рассматривалось исключительно с позиции симптоматического воздействия, однако современные данные, полученные совсем недавно, позволяют по-новому взглянуть на механизмы действия препаратов с точки зрения возможности влиять на основные звенья патогенеза болезни Альцгеймера.

В настоящее время наиболее приемлемой биологической основой развития болезни Альцгеймера является гипотеза, связывающая патогенез заболевания с нарушением метаболизма бета-амилоида, который накапливается в виде нерастворимых сенильных бляшек в тканях головного мозга, а также в стенках сосудов. Другим гистопатологическим маркером БА являются внутриклеточные нейрофибриллярные клубки (НФК), состоящие из парных спиральных филаментов, образованных гиперфосфорилированным тау-белком. В норме, являясь растворимым аксональным белком, тау-протеин обеспечивает стабильность микротрубочек внутренней мембраны нейронов и везикулярного транспорта. Изменения тау-белка приводят к разрыву аксонального транспорта и повреждению внутриклеточных органелл, включая митохондрии.

Таким образом, гипотеза «амилоидного каскада» постулирует, что избыточное образование и депонирование нерастворимых фибриллярных форм бета-амилоида с их последующей агрегацией в бляшки, является иницирующим событием в патогенезе БА. А в дальнейшем имеют значение нейротоксические механизмы, образование нейрофибриллярных клубков, которые необратимо приводят к синаптической и нейрональной потере. В настоящее время считается, что растворимые нефибриллярные Аβ-42 олигомеры в большей степени, чем амилоидные бляшки, могут играть определяющую роль в нейродегенеративном каскаде. Показана связь олигомеров с активностью воспалительных реакций, митохондриальной дисфункцией, образованием свободных радикалов, окислительным стрессом и гиперфосфорилированием тау-белка, что вызывает синаптическую дисфункцию и нейротрансмиттерный дефицит.

Нарушения холинергической передачи обусловлены потерей холинергических нейронов в базальном ядре Мейнерта, уменьшением плотности синапсов и синтеза ацетилхолина. Однако помимо холинергической системы при БА поражаются и другие нейротрансмиттерные системы – глутаматергическая, серотонинергическая, норадренергическая, что и определяет основные клинические проявления заболевания.

Учитывая патогенез развития когнитивных нарушений, сегодня наиболее перспективным представляется в качестве основной мишени терапевтического воздействия избрать патологический процессинг амилоида и фосфорилирование тау-белка. Экспериментальные исследования, проведенные в последнее время показали, что современные антидементные препараты способны в определенной степени влиять на эти процессы. Так установлено, что ингибиторы ацетилхолинэстеразы, воздействуя на Н-холинорецепторы уменьшают токсическое действие бета-амилоида на нейроны (нейропротективный эффект). Применение мемантина приводит к ингибированию продукции, агрегации растворимых форм Аβ(1-42) и способствует распаду уже агрегированных фибрилл. Также показаны возможности мемантина влиять и на другие звенья патогенеза болезни Альцгеймера. Мемантин ингибирует фосфорилирование тау-белка, снижает уровень IL-1β во фронтальной коре и гиппокампе и TNF-α в гиппокампе (противовоспалительный эффект, потенцируется совместным приемом с препаратами лития).

Учитывая возможности прижизненной патофизиологической диагностики патологического амилоидоза и нейродегенерации в целях ранней, в перспективе доклинической, диагностики болезни Альцгеймера, основным направлением современных разработок лечения БА является поиск средств, которые бы могли оказывать модифицирующее влияние на течение БА.

Препараты лития стимулируют нейропластичность, ингибируют формирование бета-амилоида и гиперфосфорилирование тау-белка, и за счет этого могут уменьшать риск развития деменции. В клинических исследованиях получены как положительные, так и отрицательные результаты. Исследование эффективности препарата “Tagenflurbi”, который селективно влияет на продукцию бета-амилоида 42, проведенное в группе пациентов с БА, показало снижение прогрессирования нарушений повседневной деятельности и лучшую сохранность общего функционального состояния. Однако необходимо проведение дополнительных широкомасштабных исследований, чтобы определить целесообразность применения данных препаратов на этапе умеренных когнитивных нарушений. Изучаются также и другие средства, способные селективно блокировать бета- и гамма-секретазы (LY450139, Semagacestat, Avagacestat, GRL-834, TAK-070), влиять на агрегацию амилоида (Tramiprosate, Curcumin) и тау-фосфорилирование (Methylene blue), уменьшать митохондриальную дисфункцию (димебон), оказывать нейропротекторный, антиоксидантный (Xaliproden, витамин E, C) и противовоспалительный (Rosiglitazone, CHF 5074) эффекты.

На различных стадиях клинических исследований находятся методы активной и особенно пассивной иммунизации. Наиболее перспективными являются методы иммунизации с помощью моноклональных антител к бета-амилоиду (соланезумаб, бапинезумаб, гантатенумаб, кренезумаб). Использование моноклональных антител на этапе легкой и умеренной деменции не показало своей эффективности и в настоящее время большие надежды связываются с ранним началом терапии на этапе УКН.

Таким образом, сегодня мы находимся в переходном периоде к более широкому применению патогенетических подходов в терапии когнитивных нарушений при различных заболеваниях. До появления и регистрации новых молекул перспективным представляется более дифференцированное применение различных средств патогенетического и симптоматического характера в зависимости от стадии заболевания. Альтернативный путь – комбинирование различных средств или использование препаратов с мультимодальным воздействием на различные звенья патогенеза.

#### Литература

1. Гаврилова, С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера / С.И. Гаврилова. – М.: Пульс, 2003. – 320 с.
2. Емелин, А.Ю. Болезнь Альцгеймера: уч. пособие / А.Ю. Емелин, В.Ю. Лобзин, И.С. Железняк, И.В. Бойков. – СПб., 2016. – 76 с. илл.
3. Левин, О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике / О.С. Левин. – М.: МЕДпресс-информ., 2009. – 256 с.
4. Barrera-Ocampo A., Lopera F. Amyloid-beta immunotherapy: the hope for Alzheimer disease? // *Colomb Med (Cali)*. – 2016. – Vol. 47, N. 4. – P. 203-212.
5. Burns, A. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology / A. Burns, J. O'Brien // *J. Psychopharmacol.* – 2006. – Vol. 20, № 6. – P. 732–755.
6. Di Marco, L.Y. Modifiable lifestyle factors in dementia: A systematic review of longitudinal observational cohort studies / L.Y. Di Marco, A. Marzo, M. Mucoz-Ruiz [et al.] // *J Alzheimers Dis.* – 2014. – Vol. 42, № 1. – P. 119–135.
7. Ito, K. Memantine reduces the production of amyloid- $\beta$  peptides through modulation of amyloid precursor protein trafficking / K. Ito, T. Tatebe, K. Suzuki, T. Hirayama, M. Hayakawa, H. Kubo, T. Tomita, M. Makino // *Eur. J. Pharmacol.* – 2017. – N.798. – P.16-25.798, 16-25.
8. Sanabria-Castro A., Alvarado-Echeverrра I., Monge-Bonilla C. Molecular Pathogenesis of Alzheimer's Disease: An Update // *Ann Neurosci.* -2017. –N. 24(1). – P.46-54.
9. Sun H., Zhang X., Huang W., Chen W. The news advances on Alzheimer's disease's therapeutics // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2016. – N. 20(9). – P.1903

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-33-35

## ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И РАЦИОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СИНДРОМА КАРПАЛЬНОГО КАНАЛА

Живолупов С.А.<sup>1</sup>, Самарцев И.Н.<sup>1</sup>, Нажмудинов Р.З.<sup>2</sup>, Воробьева М.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ВМЕДА им. С.М. Кирова, <sup>2</sup>Елизаветинская больница, Санкт-Петербург

Синдром карпального канала – одна из самых частых клинических форм компрессионно-ишемических невропатий (КИН), возникающая вследствие длительного сдавления срединного нерва на уровне запястного канала, встречается у 3,8% людей в общей популяции [1, 5]. СКК может возникать в любой период жизни человека, но пик заболеваемости приходится на возраст 45-60 лет (лишь 10% пациентов с СКК моложе 31 года); причем преимущественно страдают женщины (5:1) [7]; а примерно в 50% случаев СКК формируется билатерально [7, 8]. Установлено, что у 1 из 5 пациентов, предъявляющих жалобы на боль, снижение чувствительности и парестезии в области кисти, по данным клинического и нейрофизиологического исследования верифицируется СКК [9].

В большинстве клинических случаев точная причина развития заболевания остается не выясненной, однако существует ряд факторов риска, ассоциированных с СКК; но главным все же является долговременное механическое воздействие на срединный нерв [3, 4]:

- а) длительная экспозиция кисти в позиции сгибания/разгибания;
- б) перегрузка мышц-сгибателей кисти и пальцев;
- г) вибрация.

В основе развития СКК чаще всего лежит комбинация механической травмы срединного нерва, повышения тканевого давления внутри запястного канала, ишемии нервных волокон и нарушения их регенерации и ремиелинизации [1, 3].

Несмотря на «кажущуюся простоту» в постановке диагноза СКК, у большого количества пациентов с данной патологией ошибочно диагностируется шейная радикулопатия, артроз суставов кисти, невроз, синдром передней лестничной мышцы и др., что приводит к неправильной терапии и, соответственно, прогрессированию заболевания. Кроме того, отсутствие четких рекомендаций по ведению больных с СКК вводит в заблуждение лечащих врачей относительно значимости ряда симптомов данной патологии и эффективности применяемых подходов к лечению.

В связи с этим целью исследования была оптимизация диагностики и лечения больных с СКК. В исследование было включено 163 пациента с подозрением на наличие СКК. Критерии включения пациентов в исследование: верифицированный диагноз СКК (G56.0).

На основании данных неврологического осмотра и выполнения ЭНМГ-диагноз был верифицирован у 139 больных (76 женщин, 63 мужчин), средний возраст  $43,6 \pm 7,2$  года, средняя длительность течения заболевания  $13,4 \pm 5,7$  недель; из них 13 пациентов были сразу направлены на консультацию хирурга для решения вопроса о проведении оперативного вмешательства (больные, у которых отмечались постоянные парестезии и/или выраженная гипотрофия тенара в сочетании с болевым синдромом). Из 126 оставшихся больных у 43 (34,1%) пациентов был сахарный диабет (диагностирован нами при обследовании или ранее в анамнезе), а у 8 (6,3%) – гипотиреоз. В дальнейшем пациенты были разделены на 2 группы, не имеющие достоверных различий по полу, возрасту, массе тела, длительности течения СКК, наличию сопутствующих заболеваний. Первая (основная) состояла из 60 человек, в терапию которых помимо базовой схемы, включали препарат ипидакрин: 15 мг внутримышечно 1 раз в день в течение 10 дней, затем перорально таблетки по 20 мг 3 раза в день в течение 33 дней, а также витамины группы В. Во вторую группу (контрольную) вошли 66 человек, терапия которых ограничивалась базовой схемой. Базовое лечение включало:

1. Локальную инъекционную терапию (блокаду) с ГКС триамцинолоном ацетонидом в дозе 40 мг. В случае неэффективности первой инъекции спустя 2 недели блокаду повторяли вновь. Методика проведения процедуры описана в соответствующем руководстве [2].

2. Капсулы габагамма 300 мг назначались по требованию, при наличии выраженного болевого синдрома. Инициальный прием – 1 капсула на ночь; в дальнейшем доза препарата при необходимости повышалась по схеме, изложенной в инструкции.

3. Ношение ортеза для лучезапястного сустава в течение 1 месяца.

Кроме того, всем пациентом разъясняли необходимость ограничения физической нагрузки на кисть.

Общая длительность периода наблюдения больных составила 60 дней. Частота визитов пациентов: в первый месяц была 1 раз в 14 дней, далее через 2 месяца после начала лечения (всего 4 визита). Из 60 пациентов основной группы исследование завершили 58 человек (2 больных были исключены по причине нарушения протокола). В контрольной группе на этом же основании досрочно были выведены из исследования 3 пациента.

Оценка эффективности терапии проводилась на основании следующих параметров:

1. Цифровая рейтинговая шкала боли (NRS, баллы – субъективная оценка тяжести боли).
2. Quick DASH (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand, [6]), опросник влияния СКК на функцию руки.
3. ЭНМГ (выполнялось дважды – до и через 2 месяца после начала лечения).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась согласно общепринятым методикам с использованием программного обеспечения SPSS (версия 17.0).

До начала лечения среди жалоб больных, у которых диагноз СКК был подтвержден по результатам неврологического осмотра и ЭНМГ, доминировал болевой синдром, который беспокоил пациентов преимущественно в ночное время с 3 до 5 часов утра (119/94,4%) и нарушал их сон. У значительного количества больных наблюдались сенсорные нарушения в области кисти: как негативные – онемение пальцев кисти, главным образом, второго и третьего (109/86,5%), так и позитивные – ощущение “ползания мурашек” (102/80,9%). Жалобы на двигательные нарушения предъявляли 43 пациента (34,1%); при этом у 13 (10,3%) из них визуально отмечалось очевидное уменьшение объема мышц кисти в области возвышения большого пальца.

Достоверного различия частоты встречаемости жалоб между пациентами исследуемых групп отмечено не было ( $p > 0,05$ ). Выраженность болевого синдрома по шкале NRS в основной группе пациентов составила  $7,2 \pm 1,1$  баллов, результат тестирования по опроснику Quick DASH –  $56,6 \pm 4,5$  баллов. В контрольной группе интенсивность болевого синдрома по шкале NRS пациенты оценили в среднем как  $7,5 \pm 0,9$  баллов, а нарушение функции кисти по опроснику Quick DASH –  $61,4 \pm 5,1$  баллов (достоверных различий между группами больных не выявлено,  $p > 0,05$ ). Двусторонний синдром карпального канала в основной группе больных встречался у 25 (41,7%) человек, а в контрольной у 28 (42,4%) пациентов.

Статистический анализ результатов клинических симптомов и тестов позволил установить их диагностическую ценность:

1. Симптом “встряхивания” оказался самым специфичным и чувствительным симптомом СКК (специфичность – 93,2%, чувствительность – 95,9%).

2. Гипестезия в зоне иннервации срединного нерва на кисти; в нашем исследовании специфичность данного симптома составила 88,0%, чувствительность – 62,0%.

3. Тест Тинеля в нашем исследовании оказался чувствительным на 24,6%, а специфичным – на 77,0%.

4. «Ареал» зоны онемения и боли, описываемый пациентом, стратифицировали как классический, возможный и маловероятный. В случае выявления классического паттерна чувствительность и специфичность верификации СКК составила 59,7% и 76,9% соответственно.

5. По нашим данным слабость короткого разгибателя большого пальца кистивозникла наиболее часто и на более ранних сроках течения заболевания. Сила мышц оценивалась симметрично на обеих руках; при этом специфичность симптома составила 72,7%, а чувствительность 64,0%.

6. Тест Фалена считается положительным в случае появления парестезий в пальцах рук в этом положении менее чем за 1 минуту. По нашим данным специфичность теста составила 71,3%, чувствительность 67,7%.

7. Тест на адгезию срединного нерва специфичность по нашим данным составила 64,7%, а чувствительность 56,1%.

8. Гипотрофия тенара. Специфичность данного клинического феномена для подтверждения диагноза СКК составила 24,6%, а чувствительность – 87,0%.

По данным ЭНМГ, выполненной до начала лечения, у пациентов с СКК как в основной, так и в контрольной группах наблюдалось достоверное ( $p < 0,05$ ), отличное от нормы увеличение моторной и сенсорной латентности, снижение скорости проведения нервного импульса и амплитуды по двигательным и чувствительным волокнам *n. medianus*. При этом статистически значимого различия между средними значениями вышеуказанных параметров в обеих группах больных отмечено не было ( $p > 0,05$ ).

Комплексная терапия у больных основной группы уже через 14 суток привела к значительному улучшению в виде достоверного ( $p < 0,05$ ) уменьшения выраженности болевого синдрома (по шкале NRS), парестезий и онемения пальцев кисти: полному купированию отечного синдрома, а двигательные нарушения (неловкость/слабость пальцев кисти) статистически значимо уменьшились лишь через 1 месяц от начала лечения ( $p < 0,05$ ). Однако, у 11 (18,9%) пациентов основной группы к концу исследования нам не удалось купировать болевой синдром в ночное время: а у части данных больных мы наблюдали уменьшение объема мышц в области возвышения большого пальца на кисти (6/10,3%), неловкость/слабость, парестезии (10/17,2%). Эти пациенты были в дальнейшем направлены на консультацию хирурга для решения вопроса об оперативном лечении.

#### Литература

1. Одинак М.М., Живолупов С.А. Заболевания и травмы периферической нервной системы // М.: СедЛит, 2009. – 384 с.
2. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Малоинвазивная терапия (блокады) в неврологии // М., 2016. – 120 с.
3. Chang M.H. Et al. Comparison of sensitivity of transcarpal median motor conduction velocity and conventional conduction techniques in electro diagnosis of carpal tunnel syndrome // Clin Neurophysiol. – 2006. – Vol. 117(5). – P. 984-991.
4. O'Connor D., Marshall S., Massy-Westropp N. Non-surgical treatment (other than steroid injection) for carpal tunnel syndrome // Cochrane Database Syst Rev., 2003;(1).
5. Hui A.C. et al. A randomized controlled trial of surgery vs. steroid injection for carpal tunnel syndrome // Neurology. – 2005. – Vol. 64 (12). – P. 2074–2078.
6. MacDermid J.C., Doherty T. Clinical and electrodiagnostic testing of carpal tunnel syndrome: a narrative review // J Orthop Sports Phys Ther. – 2004. – Vol. 34(10). – P. 565-588.

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

- 7 Mondelli M., Giannini F., Giacchi M. Carpal tunnel syndrome incidence in a general population // Neurology. – 2002. – Vol. 58(2). – P. 289-294.
- 2 Paget J. Lectures on surgical pathology // Philadelphia: Lindsay and Blakiston, 1854. – P. 34.
8. Thoma A., Veltri K., Haines T., Duku E. A systematic review of reviews comparing the effectiveness of endoscopic and open carpal tunnel decompression // Plast Reconstr Surg. – 2004. – Vol. 113(4). – P. 1184-1191.
9. Turner A., Kimble F., Gulyas K., Ball J. Can the outcome of open carpal tunnel release be predicted?: a review of the literature // ANZ J Surg. – 2010. – Vol. 80. – P. 50-54.

*DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-36-38*



## ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Зелененко М.А.<sup>1,2</sup>, Трашков А.П.<sup>1,2</sup>, Цыган Н.В.<sup>1,3</sup>, Печатникова В.А.<sup>1</sup>,  
Верлов Н.А.<sup>1</sup>, Гаглоева Т.Д.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова, Гатчина,*

<sup>2</sup> *Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова,*

<sup>3</sup> *ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург*

Основными маркерами, которые определяют функциональную дезорганизацию эндотелия, являются оксид азота (NO, основной эндогенный вазодилататор), эндотелин-1 (ЕТ-1, основной локальный вазоконстриктор), которые определяют эндотелиальную дисфункцию неадекватным, а именно увеличенным или сниженным образованием NO и ЕТ-1 в условиях гипоперфузии, а также эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF, митоген и основной регулятор ангиогенеза – элемента адаптации тканей в условиях ишемии) [1]. Дисфункция эндотелия приводит к изменению локальной реактивности кровеносных сосудов и нарушению реологических свойств крови, еще более усугубляющих эндотелиальную дисфункцию и развивающих «порочный круг» патогенеза нарушений кровообращения. Цитофлавин, оказывая антигипоксическое и антиоксидантное действие, способствует снижению активности эндотелиоцитов, что приводит к нормализации микроциркуляторного кровотока и цитокиновой регуляции в области нарушения перфузии головного мозга [2, 3].

**Цель исследования.** Определение влияния лекарственного препарата цитофлавин на состояние функций эндотелия сосудов при лечении острой и хронической ишемии головного мозга в эксперименте.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 144 самцов альбиносов серых крыс, массой тела на момент включения – 220-240 г, разведения ФГУП ПЛЖ «Рапполово» (Ленинградская область). Подопытные животные после поступления из специализированного питомника проходили 14-дневный период карантина, после чего был предусмотрен дополнительный (1 сутки) период адаптации животных к основному помещению вивария. На всем протяжении исследования ежедневно ответственным исполнителем производился осмотр животных с оценкой их состояния. Выведение животных из эксперимента осуществлялось в герметичном боксе, путем ингаляции диоксида углерода.

Животные были разделены на пять экспериментальных групп:

Группа №1 – Контроль (n=12) – интактные животные без признаков инфекционной и/или соматической патологии для анализа референсных («физиологических») показателей.

Группа №2 – Локальная ишемия (ЛИ) (n=36) – животные, у которых воспроизводили локальную ишемию головного мозга и проводили терапию 0,9% раствором натрия хлорида с последующим анализом определяемых показателей в контрольных точках исследования.

Группа №3 – Локальная ишемия + цитофлавин (ЛИ+Ц) (n=36) – животные, у которых воспроизводили локальную ишемию головного мозга и проводили терапию цитофлавином с последующим анализом определяемых показателей в контрольных точках исследования.

Группа №4 – Глобальная ишемия (ГИ) (n=30) – животные, у которых воспроизводили глобальную ишемию головного мозга и проводили терапию 0,9% раствором натрия хлорида с последующим анализом определяемых показателей в контрольных точках исследования.

Группа №5 – Глобальная ишемия + цитофлавин (ГИ+Ц) (n=30) – животные, у которых воспроизводили глобальную ишемию головного мозга и проводили терапию цитофлавином с последующим анализом определяемых показателей в контрольных точках исследования.

Модель локальной ишемии головного мозга (инсульта) воспроизводили на лабораторных крысах общепринятым методом путем необратимого ограничения кровотока в бассейне среднемозговой артерии. Модель глобальной ишемии головного мозга (нарушение мозгового кровообращения без верифицированного очага инфаркта мозга) воспроизводили на лабораторных крысах путем необратимого ограничения кровотока в бассейнах сонных артерии в сочетании с одновременной массивной кровопотерей. Кровопотерю воспроизводили методом транскраниальной пункции сердца по ранее описанной методике [4].

Препарат цитофлавин, раствор для внутривенного введения, вводили внутривенно, в объеме 0,2 мл препарата растворенного в 0,2 мл физиологического раствора (расчет на 1 животное массой тела 220-240 г). Животным групп ЛИ и ГИ вводили 0,9% раствор натрия хлорида в объеме эквивалентном объему вводимого лекарственного препарата – 0,4 мл. Терапия патологических процессов проводилась в течение 7 суток от момента моделирования заболевания. Первое введение производилось через 1 час после моделирования заболевания.

Основные экспериментальные данные получали в контрольных точках исследования – 1-е, 3-и, 7-е сут от момента моделирования заболевания, которые в наибольшей степени эквивалентны острейшему, острому и отсроченному повреждению головного мозга сосудистого генеза.

**Результаты и их обсуждение.** Модели острого, необратимого нарушения церебральной перфузии (локальная ишемия – инсульт, глобальная ишемия – нарушение мозгового кровообращения) приводили к выраженным функциональным и морфологическим повреждениям головного мозга и активации защитных и адаптивных систем организма.

Летальность животных в группе ЛИ составляла 36%, при этом все животные погибали в первые 72 часа после моделирования заболевания (острейший и острый периоды). Летальность животных в группе ГИ составляла 20%, и все случаи гибели крыс регистрировались в первые 24 часа после моделирования (острейший период). В лечебных группах летальность подопытных животных составила 19% в группе ЛИ+Ц ( $n=7$ ,  $p=0,19$ ) и 13% в группе ГИ+Ц ( $n=4$ ,  $p=0,73$ ).

При патоморфологическом исследовании очаг инфаркта головного мозга у крыс с локальной ишемией (в группах ЛИ и ЛИ+Ц) регистрировался в 100% случаев. Терапия препаратом цитофлавин приводила к уменьшению объема поражения мозга крыс подопытных животных в среднем в 1,54 раза ( $p=0,114$ ).

Каскад нарушений дисфункции эндотелия был в значительно большей степени выражен на модели глобальной ишемии головного мозга у крыс. У животных с локальной ишемией головного мозга, не получавших лечения, наблюдалась слабо выраженная тенденция к снижению общей продукции NO. У животных с глобальной ишемией головного мозга, напротив, наблюдалось выраженное, статистически значимое уменьшение уровня оксида азота в крови, регистрируемое на всем протяжении исследования (1-е сут –  $p=0,028$ , 3-и сут –  $p=0,007$ , 7-е сут –  $p=0,054$ ).

По сравнению с группой контроля, ET-1 был повышен у крыс в группе ЛИ на 1-е сут ( $p=0,015$ ) и 7-е сут ( $p=0,003$ ), а также в группе ГИ на 1-е ( $p=0,004$ ), 3-и ( $p=0,007$ ) и 7-е сут ( $p=0,013$ ). Проводимая терапия препаратом цитофлавин способствовала умеренной коррекции эндотелиемии только в группе ГИ+Ц на 1-е сут ( $p=0,027$ ) по сравнению с группой контроля.

Динамика содержания VEGF на обеих моделях поражения головного мозга ишемического генеза была неожиданно слабой. В острейший и острый периоды заболевания (на 1-е сут в группе ЛИ ( $p=0,064$ ) и на 3-е сут в группе ГИ ( $p=0,011$ )) наблюдалась тенденция к снижению концентрации этого цитокина в крови подопытных крыс. При этом коррекция уровня VEGF на 7 сутки была умеренной и достоверно не превышала контрольные показатели ни в группе ЛИ ( $p=0,877$ ), ни в группе ГИ ( $p=0,643$ ).

Проводимая терапия цитофлавином не приводила к существенному увеличению выработки VEGF у животных с очаговым поражением головного мозга, однако оно было зарегистрировано на 3-и сут у крыс в группе ГИ+Ц ( $p=0,030$ ).

Таким образом, на лабораторных крысах были воспроизведены две модели поражения головного мозга ишемического генеза. ЛИ представляет собой классическую модель инсульта, индуцированного полной и необратимой перевязкой среднемозговой артерии животного. Модель характеризовалась высокой летальностью подопытных животных, развитием отчетливо верифицируемого очага инфаркта мозга и умеренным нарушением функции эндотелия кровеносных сосудов.

Модель ГИ представляет собой воспроизведение острого, не корригируемого нарушения мозгового кровообращения с выраженной гипоксией тканей мозга, но без верифицируемого очага инфаркта мозга. Эта модель характеризовалась меньшей летальностью подопытных животных, но более выраженными проявлениями дисфункции эндотелия сосудов, обусловленными гипоксией головного мозга крыс.

Применение цитофлавина оказало нейропротективное и антигипоксическое действие, которое проявлялось в снижении летальности крыс, уменьшении очага инфаркта мозга и коррекции нарушений функций эндотелия сосудов в острейший и острый период заболевания.

#### Литература

1. Фатеева, В.В. Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии мозга / В.В. Фатеева, О.В. Воробьева // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – №4. – С. 107-111.
2. Одинак, М.М. Оценка эффективности цитофлавина у больных в остром периоде ишемического инсульта / М.М. Одинак, В.И. Скворцова, И.А. Вознюк, С.А. Румянцева, Л.В. Стаховская, Е.Г. Клочева, Л.Б. Новикова, С.Н. Янишевский, С.Ю. Голохвастов, Н.В. Цыган // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – №12. – С. 29-36.
3. Скоромец, А.А. Исследование эффективности комплексного препарата цитофлавин для коррекции последствий легкой черепно-мозговой травмы / А.А. Скоромец, Е.Л. Пугачева // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – №3. – С. 31-36.
4. Васильев, А.Г. Практикум по патофизиологии: учебное пособие / А.Г. Васильев, Н.В. Хайцев, А.П. Трашков / под ред. проф. А.Г. Васильева, Н.В. Хайцева. – 2014. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант». – 344 с.

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-39-40

## ВЫЯВЛЕНИЕ НАРУШЕНИЙ В ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ МЫШЕЙ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ РАННЕЙ СТАДИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Иванов М.В., Кутукова К.А., Воронков Д.Н., Ставровская А.В., Гущина А.С.

*Научный центр неврологии, Москва*

**Введение.** Разработка доклинической диагностики и превентивного лечения БП является важной задачей, поскольку начало терапии в клинической стадии остается недостаточно эффективным. Ключевым шагом в этом направлении является моделирование доклинической и ранней клинической стадии БП на животных, что позволит не только получить новые фундаментальные знания о патогенезе болезни, но и будет способствовать поиску новых терапевтических стратегий. Одной из наиболее часто используемых моделей БП является модель, индуцированная 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (МРТР). Этот токсин вводится системно, легко проникает через гематоэнцефалический барьер, что приводит к симметричному поражению дофаминергических структур и достаточно точно отражает патологическое состояние, которое наблюдается у пациентов с БП. Важно отметить, что степень такого поражения зависит от доз и режима введения МРТР [1, 5].

**Целью данной работы** было изучение реакций различных элементов нервной системы кишечника на системное введение малых доз МРТР мышам.

**Материалы и методы.** Для получения модели ранней стадии БП мышам линии C57BL/6 возрастом 6-8 недель (n=10) подкожно в дозе 2×10 мг/кг с интервалом в 2 часа вводили нейротоксин МРТР в физиологическом растворе. Контрольной группе мышей (n=10) вводили физиологический раствор. Тестирование двигательной активности в «открытом поле» проводили через 90 мин после последней инъекции МРТР.

Для морфологического исследования были взяты образцы мозга мышей из каждой экспериментальной группы: животные группы контроля (n=5) и крысы, получавшие МРТР (n=5). Мозг извлекали и фиксировали 4% раствором формалина. Образцы пропитывали средой О.С.Т. (TissueTek) и готовили серийные сагиттальные срезы толщиной 10 мкм на криостате Sakura. Для выявления тирозингидроксилазы (ТирГд) использовали поликлональные кроличьи антитела (Sigma, 1:500) и вторичные антитела козы против иммуноглобулинов кролика, меченые флуорохромом CF488 (Sigma, 1:150). С каждого мозга на уровне хвостатого ядра и черной субстанции исследовали 5-10 срезов, взятых на разных уровнях. Срезы изучали под флуоресцентным микроскопом Nikon Eclipse. В программе ImageJ и оценивали среднюю интенсивность флуоресценции (с коррекцией на фоновое окрашивание) ткани в стриатуме: исследуемые области выделяли вручную, не менее 5 полей зрения на срез, при увеличении объектива ×40.

Для гистологического и иммунофлуоресцентного исследования у 5 животных из каждой группы брали участок тощей кишки на расстоянии 10-12 см от привратника желудка, фиксировали в 4% формалине на фосфатном буфере и раскладывали на срезы на криотоме TissueTek Cryo 3. Нейроны в ганглиях межмышечного сплетения выявляли на срезах, окрашенных толуидиновым синим. На срезах, окрашенных ализариновым синим, определяли количество бокаловидных клеток на 100 мкм длины кишечной ворсинки. Для выявления дофаминовых нервных волокон использовали иммунофлуоресцентную реакцию на антитела к тирозингидроксилазе – ключевому ферменту синтеза дофамина.

**Результаты.** При тестировании двигательной активности мышей с моделью БП и контрольных мышей было показано, что введение МРТР привело к уменьшению величины пройденного в ОП пути (14,78±0,98 vs 12,22±0,71, p=0,0478) и увеличению времени прохождения по «сужающейся дорожке» (7,2±0,65 vs 9,4±0,39, p=0,0046). Сила хвата передними лапами за горизонтальный стержень у таких мышей была также хуже, чем у контрольных (2,7±0,15 vs 1,8±0,29, p=0,0134).

При морфохимическом исследовании эффектов введения МРТР было выявлено значимое снижение плотности дофаминергических волокон в хвостатом ядре (рис. 1), визуально определялось также снижение количества дофаминовых нейронов в черной субстанции.

При исследовании энтеральной нервной системы было выявлено снижение количества бокаловидных клеток, содержащих слизь (3,3±0,06 в контроле и 2,6±0,06 при введении МРТР, p=0,001). При этом большинство бокаловидных клеток были опустошены или содержали очень небольшое количество муцина (рис. 2Б и Б<sub>1</sub>). Такое уменьшение количества бокаловидных клеток характерно для начальных этапов воспалительного процесса в тонком кишечнике [6].

Среднее количество нейронов в одном ганглии у мышей, получавших инъекции МРТР, не изменялось (2,6±0,56 в контроле и 2,4±0,5 при введении МРТР, p=0,1857) (рис. 2А и А<sub>1</sub>), а количество ТН-позитивных нервных волокон и варикозностей значительно уменьшалось (2,1±0,1 в контроле и 1,2±0,1 при введении МРТР, p=0,001) (рис. 2В и В<sub>1</sub>). Эти результаты свидетельствуют, что МРТР проявляет селективную токсичность для дофаминергических элементов энтеральной нервной системы тонкого кишечника. Аналогичные результаты были получены при исследовании влияния внутрибрюшинного введения МРТР на энтеральную нервную систему толстого кишечника у мышей [1].

**Обсуждение.** Одним из главных немоторных симптомов БП является нарушение функций желудочно-кишечного тракта, включающее дисфагию, тошноту, запоры, затруднённую дефекацию [3]. Основным патологическим механизмом этих изменений является нарушение моторики кишечника, которое, в свою очередь,

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

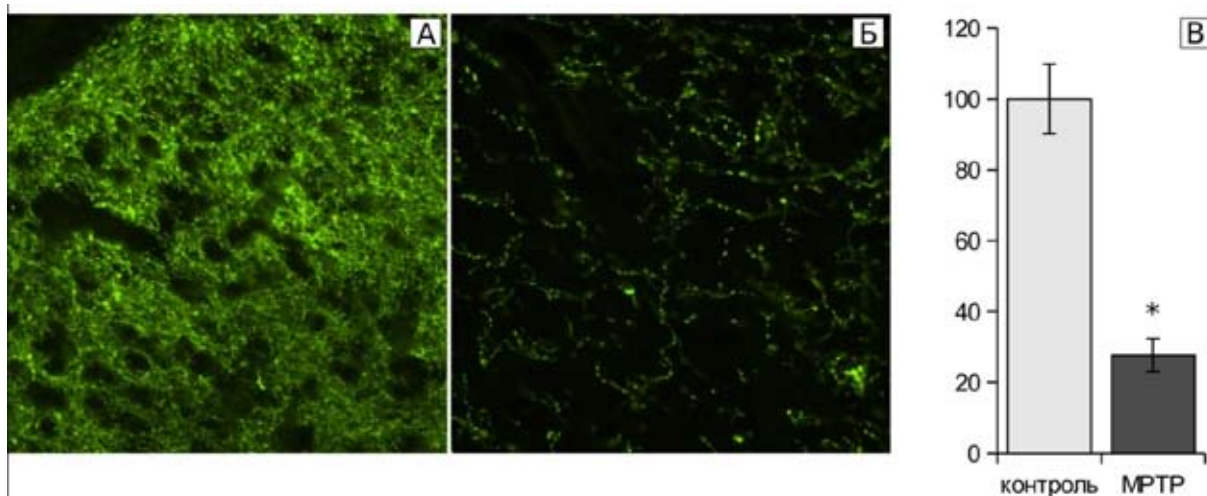


Рис. 1. Изменения в стриатуме мышей под действием MPTP.

А, Б – Снижение плотности тирозингидроксилаза-позитивных волокон мышей (А – группа контроля, Б – MPTP). Ув.об.  $\times 40$ . В – Изменения интенсивности окрашивания на тирозингидроксилазу % от контроля. \* –  $p < 0,05$ , критерий Манна-Уитни.

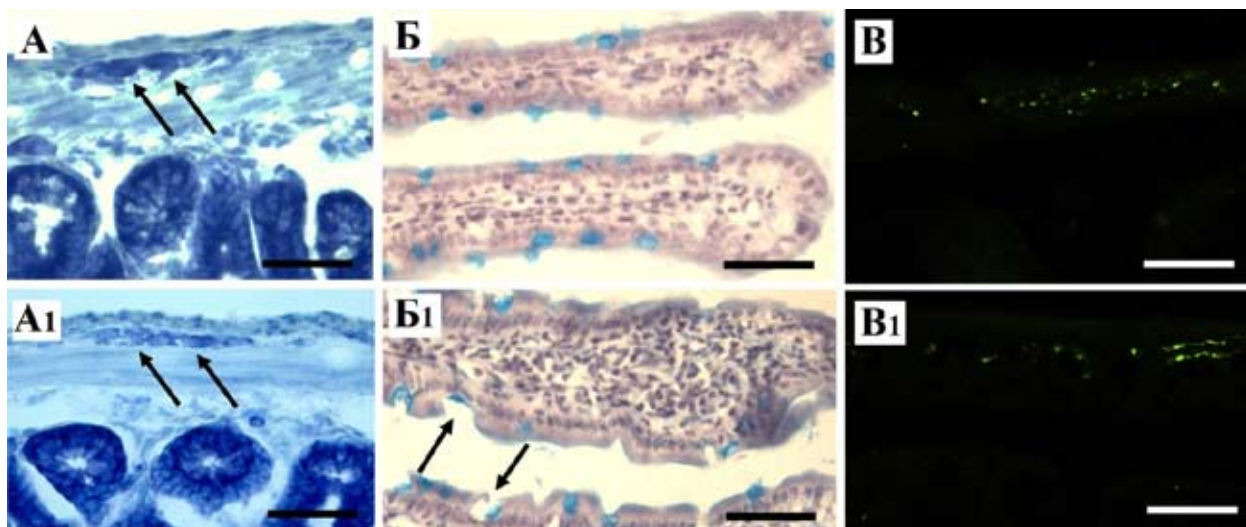


Рис.2. Изменения в нервной системе кишечника мышей под действием MPTP.

А и А1 – нейроны межмышечного сплетения животного контрольной (А) и экспериментальной группе (А1), окраска толуидиновым синим. Б и В1 – бокаловидные клетки на кишечных ворсинках контрольного и экспериментального животного, соответственно. Стрелками показаны опустошённые клетки у экспериментального животного. Окраска альциановым синим. В и В1 – тирозингидроксилаза-позитивные волокна и варикозности в межмышечном сплетении контрольного и экспериментального животного, соответственно. Иммунофлуоресценция.

На всех фотографиях масштаб 50 мкм.

является следствием дисфункции энтеральной нервной системы [3]. В соответствии с гипотезой Х. Браака, патогенез паркинсонизма начинается с поражения структур периферической нервной системы и, прежде всего, нейронов кишечника, откуда патология по симпатическим и парасимпатическим волокнам распространяется в ЦНС и в конечном итоге приводит к нейродегенерации в нигростриатной системе [4]. Патоморфологические исследования показывают, что тельца и нейриты Леви у больных БП обнаруживаются в нейронах энтеральной нервной системы значительно раньше, чем в дофаминовых нейронах среднего мозга, и задолго до появления моторных симптомов паркинсонизма [2]. Поэтому особый интерес представляет изучение реакций различных элементов нервной системы кишечника на системное введение токсина при моделировании нейродегенеративного процесса на ранних стадиях паркинсонизма.

**Заключение.** Полученные результаты показали, что разработанная модель ранней клинической стадии паркинсонизма воспроизводит также нарушения в нервной системе кишечника, что характерно для патогенеза БП. Было продемонстрировано, что МРТР, давно использующийся как селективный токсин для дофаминергических нейронов головного мозга, проявляет сходную активность и в отношении периферических нервных структур. Это делает данную модель удобным инструментом для изучения начальных стадий нейродегенеративного процесса при БП на системном уровне.

#### Литература

1. Anderson, G. Loss of enteric dopaminergic neurons and associated changes in colon motility in an MPTP mouse model of Parkinson's disease / G. Anderson, A.R. Noorian, G. Taylor, M. Anitha, D. Bernhard, S. Srinivasan, J.G. Greene // *Exp Neurol.* – 2007. – №207(1). – P. 4-12.
2. Braak, H. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease / H. Braak, K. Del Tredici, U. Rüb, R.A.I. de Vos, E.N.H.J. Steur, E. Braak // *Neurobiol Aging.* – 2003. – №24. – P.197–211.
3. Cersosimo, M. G. Pathological correlates of gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease / M.G. Cersosimo, E.E. Benarroch // *Neurobiol Dis.* – 2012.- №46. – P.559–564.
4. Del Tredici, K. Review: sporadic Parkinson's disease: development and distribution of  $\alpha$ -synuclein pathology / K. Del Tredici, H. Braak // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* – 2016. – №42. – P.33–50.
5. Jackson-Lewis, V. Protocol for the MPTP mouse model of Parkinson's disease / Jackson-Lewis V., Przedborski S. // *Nat. Protoc.* – 2007. – №2. – P.141–151.
6. Pereira, E. A histomorphometric classification system for normal and inflamed mouse duodenum – Quali-quantitative approach / Pereira E., Silva A., Soares J.R.A., Mattos E.B.A., Josetti C., Guimarras I.M., Campos S.M.N., Teixeira G.A.P.B. // *Int. J. Exp. Pathol.* – 2018. – №99(4). – P. 189-198.

*DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-41-43*

## СОВРЕМЕННАЯ НЕЙРОМЕДИАТОРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Иволгин А.Ф., Авсейцева Т.Ю.**

*3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого, г. Красногорск*

Ишемические сосудистые поражения головного мозга, возникающие вследствие атеросклероза, гипертонической болезни и их сочетания, поначалу сопровождающиеся процессами так называемого «нормального старения» у большого числа людей в возрасте старше 50 лет, быстро сменяются патологическими изменениями, сопровождающимися дисрегуляцией и снижением нейротрансмиттерной церебральной активности.

Патогенетические подходы к терапии хронической ишемии мозга по современным представлениям базируются на своевременной и длительной коррекции гипоксии и оксидантного стресса с одновременным использованием нейротрофических препаратов, способных стимулировать нейросинаптическую передачу. Именно принцип учета «слабого нейромедиаторного звена» представляется наиболее перспективным в лечении патологии головного мозга развивающейся на фоне как хронической, так и острой ишемии головного мозга [1, 9].

На сегодняшний день существует много схем терапии и препаратов для коррекции отдельных звеньев патогенеза и клинических симптомов хронической ишемии головного мозга. Однако остается проблематичным достоверное определение дефицита или избытка в различных участках мозга какого-либо одного из ключевых медиаторов, обеспечивающих нервно-психическую деятельность.

Инструментальные методы исследования у пациентов с хронической ишемией головного мозга призваны объективизировать степень морфологических и функциональных расстройств. Так, электроэнцефалографические (ЭЭГ) изменения заключаются в прогрессирующем снижении представленности альфа-ритма, акцентуации межполушарной асимметрии, снижении реакции ЭЭГ на внешнюю стимуляцию, уплощении спектров ЭЭГ в результате снижения функциональной нейромедиаторной активности и электрогенеза мозга [8]. При ретроспективном анализе ЭЭГ из 154 историй болезни пациентов с хронической ишемией головного мозга за трехлетний период (2015-2017 гг.) в основном получена картина ЭЭГ характерная для диффузного поражения клеток мозговой ткани и остаются невыясненными ЭЭГ-характеристики дисфункции конкретных нейромедиаторных систем (дофамин-, глутамат-, ГАМК-, холин-, серотонинергической и др.).

Несколько лучше обстоят дела с трактовкой ЭЭГ после локального повреждения головного мозга после тяжелой черепно-мозговой травмы, когда нейрофизиологические исследования пациентов могут демонстрировать различия в показателях ЭЭГ при дофаминергической и холинергической недостаточности [5, 6]. Так, дофаминергическая недостаточность характеризуется изменениями на ЭЭГ в виде усиления (преимущественно в лобных и передне-височных областях) выраженности синхронизированной бета-активности частотой 13-14 Гц, а также патологического усиления правополушарных когерентных связей в тета- и бета-диапазонах. При холинергической недостаточности обнаружены замедление, асимметричность альфа-активности на ЭЭГ, стойкое усиление внутриполушарных когерентных связей, особенно слева. В случаях успешного лечения холинергической недостаточности ипидакрином [7] и дофаминергической недостаточности амантадином сульфатом [8] указанные патологические изменения на ЭЭГ регрессируют, что подтверждает информативность нейрофизиологического анализа при травматическом повреждении головного мозга. Нами была предпринята попытка переноса данной модели пациентов на очаговые поражения головного мозга в виде ишемического и геморрагического инсульта. Обследовано 84 пациента с ишемическим инсультом, и 11 с геморрагическим. Однако, только в половине случаев удалось выявить схожие закономерности, что нуждаются в дальнейшем уточнении и подтверждении на более представительном материале.

Морфологическая картина, диагностируемая при КТ и МРТ-исследованиях, может быть очень разнообразной: от минимальной до грубо выраженной диффузной атрофии и гидроцефалии; от единичных лакунарных до множественных гиподенсивных очагов корково-подкорковой локализации. Необходимо отметить, что МРТ-картина при хронической ишемии мозга не всегда соответствует выраженности клинических проявлений, так как основную роль в патогенезе данного заболевания могут играть и очаговые, и функциональные нейротрансмиттерные дисрегуляторные расстройства. Определение уровня нейромедиаторов в крови обычно малоинформативно, поскольку слабо отражает или вовсе не отражает ситуацию в головном мозге. Таким образом, выбор этиопатогенетического пути нейромедиаторной коррекции базируется в первую очередь на преобладающей клинической картине заболевания.

Дофамин играет немаловажную роль в обеспечении когнитивной деятельности. Активация дофаминергической передачи необходима при процессах переключения внимания человека с одного этапа когнитивной деятельности на другой. Недостаточность дофаминергической передачи приводит к повышенной инертности больного, которая клинически проявляется замедленностью когнитивных процессов (брадифрения) и персеверациями. Данные нарушения являются наиболее типичными когнитивными симптомами болезней с дофаминергической недостаточностью – например, болезни Паркинсона.

На фоне признаков дофаминергической недостаточности и главным образом при хронических состояниях наиболее часто применяют комбинацию леводопы и карбидопы (наком), суточная доза которых варьирует

от 1/2 до 6 таблеток в сутки. Дофаминолитическая терапия показана для купирования нецеленаправленного возбуждения (при неэффективности ГАМКергических препаратов) и психотических расстройств. В связи с крайней нежелательностью экстрапирамидных побочных эффектов лучше всего использовать атипичные нейролептики. При стойком нецеленаправленном беспокойстве назначают кветиапин 50-300 мг/сут или оланзапин 5-30 мг/сут, а при наличии определяющих поведение психотических (галлюцинаторные, бредовые) расстройств – рисперидон от 1 до 6 мг/сут. При неуправляемом поведении со злобностью и агрессией (в случаях неэффективности ГАМКергической терапии) предпочтителен перициазин в виде раствора для перорального применения, начиная с минимальной дозы по 2 капли 2-3 раза в день, при необходимости медленного увеличения дозы на 1-2 капли каждые 2-3 дня, до 5-7 капель 3 раза в день. Быстрое увеличение дозы несет в себе опасность экстрапирамидных явлений. По возможности длительность назначения препарата должна быть минимальной, так как сам по себе препарат может приводить к когнитивному снижению.

Основным тормозным транмиттером в ЦНС является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Она осуществляет нейрональную трансмиссию в трети всех синапсов головного и спинного мозга. Установлено, что уменьшение синтеза ГАМК ниже критического уровня приводит к гипервозбудимости ЦНС и развитию эпилептиформной активности. В то же время повышение концентрации ГАМК в мозге связано с акинезией.

ГАМКергическая терапия на фоне угнетенного сознания эффективна у пациентов с гиперестезией, гиперкинезами, вегетативными пароксизмами, моторным беспокойством и практически во всех случаях при дезинтегрированном сознании (спутанность, грубые амнестические синдромы), кроме протекающих с спонтанностью. Наиболее эффективны гидрохлорид аминифенилмасляной кислоты в дозе 500-3000 мг и рацемат D- и L-гопантевой кислоты в дозе 600-3000 мг. ГАМКергическая терапия оказывает положительное действие и при когнитивных расстройствах на фоне ясного сознания, особенно при правополушарном дефиците (снижение чувственно-образных компонентов памяти и мышления, расстройства пространственно-временного восприятия и некритичность), а также при эмоциональной неустойчивости с возбудимостью, раздражительностью и тревожностью. Именно ГАМКергический компонент действия, по-видимому, обуславливает антиагрессивный эффект вальпроатов (например, депакина хроно в дозе 1000-3000 мг/сут).

Ацетилхолин относится к числу самых важных нейромедиаторов ЦНС. Образующийся в организме (эндогенный) ацетилхолин играет важную роль в процессах жизнедеятельности: он принимает участие в передаче нервного возбуждения в ЦНС, вегетативных узлах, окончаниях парасимпатических и двигательных нервов. Он участвует в передаче импульсов в разных отделах мозга, при этом малые концентрации облегчают, а большие – тормозят синаптическую передачу. Изменения в обмене ацетилхолина приводят к грубому нарушению функций мозга. Ацетилхолин связан с функциями памяти. Недостаток его приводит к ослаблению памяти у пациентов и во многом определяет клиническую картину такого опасного нейродегенеративного заболевания, как болезнь Альцгеймера. Некоторые центральнодействующие антагонисты ацетилхолина являются психотропными препаратами. Передозировка антагонистов ацетилхолина может вызвать нарушения высшей нервной деятельности (оказывать галлюциногенный эффект и др.). Ацетилхолин играет важную роль в засыпании и пробуждении. Пробуждение происходит при увеличении активности холинергических нейронов в базальных ядрах переднего мозга и стволе головного мозга [8]. Ацетилхолин вырабатывают нейроны базальных ядер, которые активируются во время концентрации внимания.

Из холиномиметических средств наиболее предпочтительным является ипидакрин в дозе от 20-120 мг/сут. Препарат не только облегчает выход из бессознательного состояния с ослабленным тонусом и рефлексами, но и ускоряет регресс спутанности с спонтанностью, облегчает контроль за физиологическими отправлениями. Несколько менее эффективны по сравнению с ипидакрином, но более специфичны в плане устранения синдрома холинергической недостаточности предшественники ацетилхолина – цитиколин 400-2000 мг/сут и холина альфосцерат 800-2000 мг/сут. При нейрокогнитивных расстройствах, вызванных поражением мозга, чаще используют донепезил 5-10 мг/сут, реже – ривастигмин. Последний имеет некоторые преимущества из-за наличия особой лекарственной формы – пластыря, удобного при отказе пациентов от перорального приема лекарств. Эти препараты, как и ипидакрин, наиболее успешно устраняют левополушарный когнитивный дефицит, проявляющийся снижением абстрактно-вербальных компонентов памяти и мышления, апраксией и спонтанностью [10].

Цереброваскулярная патология сопровождается патологическим увеличением активности церебральной глутаматергической системы. Глутамат представляет собой универсальный возбуждающий медиатор головного мозга человека. Без глутаматергической нейротрансмиссии невозможна синаптическая передача возбуждающих нейрональных разрядов и, следовательно, невозможно установление новых связей между нейронами и формирование новых функциональных систем. В то же время при цереброваскулярной патологии наблюдается избыточность глутаматергической медиации вследствие повышенного выброса глутамата из ишемизированных нейронов. Повышение глутаматергической активности также ведет к нарушению физиологического паттерна синаптической передачи, нарушает процессы обучения и репарации и, кроме того, способствует дополнительному повреждению и преждевременной гибели нейронов из-за истощения энергетических ресурсов клетки. Повышение глутаматергической активности в головном мозге наблюдается также при болезни Альцгеймера, будучи следствием накопления в церебральной паренхиме патологического амилоидного белка [2].

Медикаментозное подавление активности церебральной глутаматергической системы теоретически должно способствовать более эффективному протеканию церебральных репаративных процессов в восстановительном периоде после острого нарушения мозгового кровообращения. Однако при этом уменьшение глутаматергической активности головного мозга должно быть строго дозированным, так как полная блокада глутаматергической передачи сделает процессы формирования новых нейрональных функциональных систем, невозможными [3].

Выбор антиглутаматергических средств невелик. К этому классу относятся два препарата, существенно различающихся по спектру клинического действия и по предпочтительному использованию: амантадина сульфат в дозе от 100-400 мг и акатинол мемантин, обычно в дозе 20 мг/сут. Амантадина сульфат, обладая антиглутаматергической и дофаминомиметической активностью, является препаратом выбора при состояниях с ослаблением активности, повышенным тонусом и гиперрефлексией. Акаатинол мемантин, имея холиномиметический компонент действия, весьма эффективен при когнитивных расстройствах, характерных для преимущественно левополушарного поражения, в том числе речи, праксиса, абстрактно-вербального мышления и памяти. Накоплен ограниченный, но положительный опыт использования L-глутаминовой кислоты путем эндоназального электрофореза. Такая терапия способствует регрессу переходных амнестических синдромов (в первую очередь корсаковского), а также правополушарных когнитивных дисфункций [4].

Конечно подбор медикаментозной терапии исходя из нейромедиаторных нарушений проявляемых тем или иным клиническим паттерном имеет свои трудности, связанные с рядом проблем:

1. Клинически сходные проявления у пациентов с хронической сосудистой патологией головного мозга могут объясняться отклонением в разных нейромедиаторных системах.

2. Клинически различные состояния могут быть обусловлены одной и той же нейромедиаторной дисфункцией.

3. Многие препараты обладают полимодальностью, одновременно действуют на разные нейромедиаторные системы.

4. Один и тот же препарат с определенным спектром нейромедиаторного действия может по-разному влиять на клиническую картину заболевания, что может быть связано с индивидуальными особенностями пациента.

Тем не менее, отсутствие четких критериев при инструментальной диагностике, а также малая эффективность лабораторных показателей свидетельствует о том, что в настоящее время основным достоверным принципом индивидуализации выбора терапии должен оставаться клинический подход, после тщательного анализа клинической ситуации и принятия взвешенного решения, учитывающего потенциальную пользу и риск назначения того или иного препарата.

#### Литература

1. Александрова Е.В. Фармакологическая модуляция сознания: терапия посткоматозных бессознательных состояний. /Александрова Е.В., Тенедиева В.Д., Потапов А.А., редакторы. // В кн.: Посттравматические бессознательные состояния (фундаментальные и клинические аспекты). Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. С. 36-37.
2. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. Москва: Пульс, 2003.
3. Захаров В.В. Глутаматергическая терапия в восстановительном периоде после ишемического инсульта. Эффективная фармакотерапия. Неврология, 2014. №4. С.42.
4. Зайцев О.С. Вопросы «учета слабого медиаторного звена» в фармакотерапии посткоматозных состояний / Зайцев О.С., Царенко С.В., Челябинца М.В., Шарова Е.В., Александрова Е.В., Потапов А.А. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016. № 4. С.87-90.
5. Челябинца М.В. Синдром дофаминергической недостаточности в картине тяжелой травмы мозга на фоне длительного угнетения сознания / Челябинца М.В., Шарова Е.В., Зайцев О.С. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014 №4. С.31-39.
6. Челябинца М.В. Синдром холинергической недостаточности при длительном угнетении сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы / Челябинца М.В., Шарова Е.В., Зайцев О.С. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2016. №7. С.17-24.
7. Челябинца М.В. Эффекты Ипидакрина («Нейромидин») в параметрах ЭЭГ при тяжелой травме мозга / Челябинца М.В., Шарова Е.В., Зайцев О.С. // Успехи современного естествознания. 2008. №1. С.38-40.
8. Rockland K. S. Brain. In A. E. Kazdin (Ed.), Encyclopedia of psychology (Vol. 1, pp. 447-455). Washington, DC: American Psychological Association.
9. Warden D.L. Guidelines for the pharmacologic treatment of neurobehavioral sequelae of traumatic brain injury / Warden D.L., Gordon B., McAllister T.W. et al. // J Neurotrauma. 2006 Oct; 23(10):1468-501.
10. Румянцева С.А. Терапия когнитивных расстройств у больных хронической ишемией головного мозга / Румянцева С.А., Кравчук А.А., Рыжова Д.Д. // РМЖ. 2007. №5. С. 379

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-44-46



## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МОЛЕКУЛЯРНОЙ И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Иллариошкин С.Н.

Научный центр неврологии, Москва

Персонализированная терапия представляется сегодня в качестве стратегического ориентира современной медицины. Это является прямым следствием появления около 5 лет назад амбициозной концепции “Precision medicine” («точной», или «прецизионной» медицины) [9], что имеет прямое отношение ко всем основным разделам неврологии, включая область двигательных расстройств и, в первую очередь, болезнь Паркинсона (БП).

Принципиально новым в концепции «прецизионной медицины» является появление технологий, которые позволяют осуществлять адресный подход к терапии исходя из нужд конкретного пациента на основе точных генетических, молекулярно-биохимических, поведенческих и иных биомаркерных характеристик и данных, полученных с помощью биоинформатики. Например, благодаря сверхмассивам данных (“Big Data”) по фенотипам и генотипам, анализируемым с помощью специальных компьютерных ресурсов, а также появившимся технологиям геномного редактирования, становится возможной таргетная терапия в отношении конкретных генетических подгрупп пациентов. Основными факторами появления и развития «прецизионной медицины» являются [12, 18]:

- «омиксная» революция;
- технологии сбора, обработки, анализа и хранения “Big Data” (*data mining*), включая растущую доступность разнообразных электронных баз данных;
- применение подходов системной биологии, мультимасштабирование сверх массивов данных на различных взаимосвязанных уровнях;
- растущее применение разнообразных *мобильных устройств* для дистанционного сбора и анализа данных.

Говоря о персонализированной терапии БП, можно выделить несколько ее уровней [8]. *Клинический и нейровизуализационный* уровни предполагают учет, соответственно, клинических факторов (различия течения заболевания и риска лекарственных осложнений в зависимости от пола, веса, возраста пациентов, возраста манифестации симптомов, формы болезни и т.д.) либо тонких особенностей нейровизуализационной картины. Так, показаны различия в реакции на леводопу в зависимости от функциональной коннективности между префронтальной корой и стриатумом, бледным шаром, субталамическим ядром, парацентральной долькой) [3]. *Фармакогеномный* уровень у пациентов с БП хорошо иллюстрируют работы, показывающие связь некоторых однонуклеотидных полиморфизмов (rs2283265, rs1076560) гена дофаминового рецептора *DRD2* с ранним благоприятным «пиковым» ответом на назначение селективных ингибиторов МАО-В [14], а также влияние полиморфизмов в генах моноаминовых систем на риск развития дневной сонливости, нарушений импульсного контроля и других осложнений при назначении агонистов дофаминовых рецепторов [5, 10].

С учетом значительной генетической гетерогенности БП (свыше 20 локусов моногенных форм и несколько десятков генов предрасположенности) очевидно, что важнейшее значение при данном заболевании имеет *генетический* уровень персонализированной терапии. Многими авторами показан высокий риск развития ранних и тяжелых флуктуаций и дискинезий (даже на небольшой дозе леводопы) у носителей мутаций в генах *PARK2* и *LRRK2* [2], в то время как мутации в генах *GBA* и *MAPT* определяют увеличенный риск развития деменции и высокую скорость развития когнитивных нарушений [4]. Однако при этом следует принимать во внимание и популяционные особенности: например, по нашим данным, в российской популяции пациенты с БП, имеющие мутации в гене *GBA*, по своему когнитивному профилю не отличаются от общей группы больных с первичным паркинсонизмом [1]. Очевидно, что детальное генетическое профилирование у пациентов различных этнических групп может помочь в выстраивании наиболее рациональной и оптимизированной стратегии лечения.

Большой интерес вызывает возможность персонализированной таргетной терапии БП путем воздействия на измененный ген или его патологический белковый продукт. Здесь наибольшие перспективы просматриваются для генов *LRRK2* и *GBA*. Ген *LRRK2* кодирует цитоплазматическую протеинкиназу, гиперактивация которой определяет развитие болезни у носителей мутаций, поэтому с большим интересом ожидается инициация клинических исследований по оценке эффективности ингибиторов киназной активности у людей с данной генетической формой БП [26]. При *GBA*-ассоциированной форме БП гетерозиготное носительство мутаций сопряжено с угнетением фермента бета-глюкоцереброзидазы в ликворе и мозге пациентов [21], в связи с чем в настоящее время проводится исследование II фазы для ингибитора продукции гликофинголипидов (венглустат), способствующего повышению активности указанного фермента [22]. Дополнительные возможности персонализированной ген-специфичной терапии, изучаемые пока в основном в эксперименте, включают применение малых РНК для инактивации патологических генов и транскриптов, воздействие на процессы протеосомной дегградации (*PARK2*), митохондриального биогенеза (*PARK2*, *PARK7*) и др.

Одним из наиболее ярких и перспективных направлений в разработке молекулярной терапии БП является снижение уровня агрегатов патологической формы белка альфа-синуклеина (aSyn) в головном мозге. Накопление аномально конформированного aSyn считается центральным событием в молекулярном патогенезе БП,

запускающем ряд последующих патобиохимических каскадов [11, 23], поэтому с «антисинуклеиновыми» стратегиями связывают сегодня серьезные ожидания. Ведущим подходом признается *таргетная иммунотерапия* в виде пассивной или активной иммунизации, направленной на деградацию агрегированного церебрального  $\alpha$ Syn. Активная иммунизация заключается в использовании вакцин, содержащих короткие пептиды – гомологи  $\alpha$ Syn в конъюгации с различными носителями (AFFITOPE, AFFiRiS); ее цель – индукция формирования антител к C-концевому участку белка  $\alpha$ Syn [6]. К настоящему времени проведено исследование фазы I/II (безопасность) вакцины PD01A у 28 пациентов с БП, показавшее возможность индукции антител против  $\alpha$ Syn при отсутствии существенных побочных эффектов, а также иммунологическую эффективность «бустерных» вакцинаций при общем периоде наблюдения до 3 лет после начальной иммунизации [15]. У пациентов с БП начато плацебо-контролируемое исследование фазы II (AFF03) [7]. Совсем недавно исследование I фазы с использованием вакцин PD01A и PD03A было проведено и у пациентов с другой формой синуклеинопатии – мультисистемной атрофией (при данном заболевании агрегаты  $\alpha$ Syn формируются в олигодендроцитах): по итогам 52-недельного наблюдения показаны высокая безопасность данного подхода и стабильный иммунный ответ на вакцину PD01A [16], в связи с чем в ближайшее время планируется старт следующей фазы клинических исследований PD01A. Интересно, что на соответствующих моделях *in vivo* делаются небезуспешные попытки вакцинации и против тау-белка, который при ряде паркинсонических синдромов является важной мишенью патологического процесса [6]. Разработку анти-тау терапии ее клинической реализации чрезвычайно способствует возможность визуализации тау-радиофармпрепаратов при позитронной эмиссионной томографии [13].

В отличие от активной иммунизации, пассивная иммунизация предполагает введение в организм готовых моноклональных антител, направленных против  $\alpha$ Syn. Этот подход в эксперименте показал высокую эффективность в деградации агрегатов  $\alpha$ Syn и предотвращении его трансинаптической передачи [25]. На сегодня три кандидатных антитела против  $\alpha$ Syn достигли стадии ранних клинических исследований, включая законченное исследование фазы I для одного из препаратов (PRX002) [24].

Для БП разрабатываются и другие анти- $\alpha$ Syn стратегии, некоторые из которых сегодня так же уже достигли стадии клинических исследований. В их числе:

- Снижение экспрессии  $\alpha$ Syn за счет влияния на транскрипцию ДНК. Как недавно было показано, таким эффектом, реализуемым через деацетилирование гистонов хроматинового комплекса, обладают агонисты бета2-адренорецепторов (кленбутерол, салбутамол) [17].
- Блокада агрегации  $\alpha$ Syn с помощью малых молекул или таргетных рекомбинантных белков [7].
- Усиление деградации внутриклеточных агрегатов  $\alpha$ Syn с помощью некоторых антионкогенных препаратов (нилотиниб) [20].

В области генной терапии БП продолжаются клинические (в том числе плацебоконтролируемые) исследования по оценке эффективности интрацеребрального введения различных рекомбинантных вирусных конструкций, несущих в своем составе гены ферментов синтеза дофамина, глутамат-декарбоксилазы (с целью ГАМК-ингибирования субталамического ядра) или нейротрофических факторов (GDNF и др.) [19, 23]. Несмотря на некоторые обнадеживающие сообщения, в целом пока долговременные результаты такого подхода остаются не вполне убедительными и нуждаются в дальнейшем тщательном анализе.

Помимо учета генетического профиля и набора в клинические исследования максимально однородных групп больных БП, важнейшим принципом изучения нозомодифицирующего действия препаратов должно стать более раннее рекрутирование пациентов – в идеале, на продромальной стадии. Именно в такой группе пациентов, как считается, может появиться реальный шанс повлиять на течение нейродегенеративного процесса. Поэтому поиск информативных биомаркеров БП в ее различных стадиях признается сегодня одной из наиболее актуальных задач, без решения которой невозможно успешное развитие молекулярной и персонализированной терапии БП.

#### Литература

1. Ганькина, О.А. Особенности течения болезни Паркинсона при гетерозиготном носительстве мутаций в гене глюкоцереброзидазы А. / О.А. Ганькина, Е.Е. Васенина, О.С. Левин, Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – № 6. – С. 71-76.
2. Иллариошкин, С.Н. Этапы прогрессирования болезни Паркинсона. Что определяет выживаемость и прогноз? / С.Н. Иллариошкин // Вестн. Российской Военно-мед. акад. – 2013. – № 4 (Прилож. 2). – С. 11-13.
3. Akram, H. I-Dopa responsiveness is associated with distinctive connectivity patterns in advanced Parkinson's disease / H. Akram, C. Wu, J. Hyam, et al. // Mov. Disord. – 2017. – V. 32. – P. 874-883.
4. Alcalay, R.N. Cognitive performance of GBA mutation carriers with early-onset PD: the CORE-PD study / R.N. Alcalay, E. Cassapolo, H. Mejia-Santana, et al. // Neurology. – 2012. – V. 78. – P.1434-1440.
5. Bhattacharjee, S. Dopamine D3 receptor Ser9Gly variant is associated with impulse control disorders in Parkinson's disease patients / S. Bhattacharjee, J.G. Talbot, P. Vijayashankar // Parkinsonism Relat. Disord. – 2017. – V.34. – P.69-70.
6. Braczynski, A.K. Vaccination strategies in tauopathies and synucleinopathies / A.K. Braczynski, J.B. Schulz, J.P. Bach // J. Neurochem. – 2017. – V. 143. – P.467-488.
7. Brundin, P. Therapeutic approaches to target alpha-synuclein pathology / P. Brundin, K.D. Dave, J.Y. Kordower // Experim. Neurol. – 2017. – V. 298. – P. 225-235.
8. Bu, L.-L. Toward precision medicine in Parkinson disease / L.-L. Bu., K.Yang, W.-X. Xiong, et al. // Ann. Transl. Med. – 2016. – V. 4(2). – Art. 26.

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

9. Collins, F.S. A new initiative on precision medicine / F.S. Collins, H. Varmus // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – V.372. – P. 793-795.
10. Dzoljic, E. Pharmacogenetics of drug response in Parkinson's disease / E.Dzoljic, I. Novakovic, M. Krajinovic, et al. // *Int. J. Neurosci.* – 2015. – V. 125.–P. 635-644.
11. Ghiglieri, V. Alpha-synuclein: From early synaptic dysfunction to neurodegeneration / V. Ghiglieri, V. Calabrese, P. Calabresi // *Front. Neurol.* – 2018. – V. 9. – Art. 295.
12. Jameson, J.L. Precision medicine – personalized, problematic, and promising / J.L. Jameson, D.L. Longo // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – V. 372. – P. 2229-2234.
13. Lee, S.H. Distinct patterns of amyloid-dependent tau accumulation in Lewy body diseases / S.H. Lee, H. Cho, J.Y. Choi, et al. // *Mov. Disord.* – 2018.– V. 33.– P. 262-272.
14. Masellis, M. Dopamine D2 receptor gene variants and response to rasagiline in early Parkinson's disease: a pharmacogenetic study / M. Masellis, S. Collinson, N. Freeman, et al. // *Brain.* – 2016. – V. 139. – P. 2050-2062.
15. McGuire Kuhl, M. Foxfeed blog: vaccine for Parkinson's reports positive results from boost study / M. McGuire. Kuhl // *MichaelJFox.org* [https://www.michaeljfox.org/foundation/news-detail.php?vaccine-for-parkinson-reports-positive-results-from-boost-study&et\\_cid=663719&et\\_rid](https://www.michaeljfox.org/foundation/news-detail.php?vaccine-for-parkinson-reports-positive-results-from-boost-study&et_cid=663719&et_rid) (2016).
16. Meissner, W. Specific active immunotherapy (SAIT) against alpha-synuclein with AFFITOPE® PD01A and PD03A: Results from the AFF009 phase I trial / W. Meissner, A. Pavy-Le Traon, A. Foubert-Samier, et al. // *Mov. Disord.* – 2018.– V. 33 (Suppl. 2).– S3.
17. Mittal, S.  $\beta$ 2-Adrenoreceptor is a regulator of the  $\alpha$ -synuclein gene driving risk of Parkinson's disease / S. Mittal, K. Bjørnevik, D.S. Im, et al. // *Science.* – 2017.– V. 357.– P. 891-898.
18. Mohler, J. Precision medicine: A wider definition / J. Mohler, B. Naja, M. Fain, et al. // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2015. – V. 63. – P. 1971-1972.
19. Olanow, C.W. Gene therapy for Parkinson disease—a hope, or a dream? / C.W. Olanow // *Nat. Rev. Neurol.* – 2014. – V. 10. – P. 186–187.
20. Pagan, F. Nilotinib increases dopamine metabolism and reduces oligomeric/total alpha-synuclein ratio in Parkinson's disease / F. Pagan, M. Hebron, Y. Torres-Yaghi, et al. // 2018 International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. – Hong Kong. – October 5-9, 2018. – Late-Breaking Abstracts. – LBA01.
21. Parnetti, L. Cerebrospinal fluid  $\beta$ -glucocerebrosidase activity is reduced in Parkinson's disease patients / L. Parnetti, S.Paciotti, P.Eusebi, et al. // *Mov. Disord.* – 2017.– V. 32.– P. 1423-1431.
22. Peterschmitt, M.J. Safety, tolerability and pharmacokinetics of oral venglustat in Parkinson's disease patients with a GBA mutation / M.J. Peterschmitt, T. Gasser, S. Isaacson, et al. // 2018 International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. – Hong Kong. – October 5-9, 2018. – Late-Breaking Abstracts. – LBA21.
23. Poewe, W. Parkinson disease / W. Poewe, K. Seppi, C.M. Tanner, et al. // *Nature Rew.* – 2017. – V. 3. – Art. 1703.
24. Schenk, D.B. First-in-human assessment of PRX002, an anti- $\alpha$ -synuclein monoclonal antibody, in healthy volunteers / D.B. Schenk, M. Koller, D.K. Ness, et al. // *Mov. Disord.* – 2017. – V. 32. – P. 211-218.
25. Tran, H.T.  $\alpha$ -Synuclein immunotherapy blocks uptake and templated propagation of misfolded  $\alpha$ -synuclein and neurodegeneration / H.T. Tran, C.H. Chung, M.Iba, et al. // *Cell Rep.* – 2014. – V. 7. – P. 2054-2065.
26. West, A.B. Achieving neuroprotection with LRRK2 kinase inhibitors in Parkinson disease / A.B. West // *Experiment. Neurol.* – 2017. – V. 298. – P. 236-245.

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-47-49

## БОЛИ В СПИНЕ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ВТОРОГО ТИПА

Искра Д.А.

*ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург*

Выявление новых данных о патогенезе некоторых, весьма распространенных заболеваний позволяет констатировать, что в основе возникновения и развития многих из них лежат одни и те же базовые механизмы. Это касается, например, дорсопатий и сахарного диабета второго типа. Боль в спине, как основное проявление дорсопатий, встречается чрезвычайно часто. До 84% населения планеты вне зависимости от половой и расовой принадлежности, климатической зоны проживания и уровня доходов хотя бы раз в жизни отмечает этот симптом [4]. Частота встречаемости сахарного диабета второго типа также близка к эпидемической. Это заболевание зарегистрировано почти у 10% населения планеты. В два раза чаще фиксируется преддиабет. А в старших возрастных группах распространенность сахарного диабета вместе с преддиабетом составляет примерно 50% [8].

В настоящее время известно, что в патогенезе дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, как и сахарного диабета второго типа, лежит системное воспаление [13]. Указанное обстоятельство позволило предположить патогенетическую связь рассматриваемых заболеваний и определило цель настоящего исследования.

**Цель исследования:** изучить современные представления о взаимном влиянии сахарного диабета 2 типа и дорсопатий.

**Результаты.** Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что дегенеративно-дистрофические поражения позвоночника, сопровождающиеся болью в спине, примерно в два раза чаще встречаются у лиц с сахарным диабетом второго типа по сравнению с аналогичной по возрасту и полу контрольной группой [9]. При этом диабет ассоциируется с тяжестью, а также с частотой хронизации и рецидивирования болей в спине. Эти пациенты не только чаще нуждаются в стационарном лечении, но и имеют гораздо более худшие результаты оперативных вмешательств (поясничная ламинэктомия) с более высокой частотой повторных операций. Сроки их госпитализации и степень инвалидизации существенно выше, чем у пациентов без диабета. Длительность диабета особенно у женщин, после менопаузы, и в старших возрастных группах, коррелирует выраженностью и распространенностью дегенеративно-дистрофических изменений [8, 12].

При дорсопатиях примерно у 80% пациентов источником хронической боли являются межпозвонковые диски и/или фасеточные суставы [3]. Этиопатогенез изменений в фасеточных суставах при дорсопатиях схож с таковым при остеоартрозе. В основе этих изменений лежит системное воспаление, опосредованное экспрессией провоспалительных цитокинов. При этом межпозвонковый диск испытывает повышенную нагрузку, травмируется, что потенцирует запуск локальных дегенеративно-дистрофических процессов [11].

Изолированные («первичные») дегенеративные изменения в диске возникают у лиц с определенными преморбидными (в том числе возраст) характеристиками под воздействием физических (избыточный вес, вибрации, чрезмерные осевые нагрузки, курение), психологических и социальных факторов. Эти изменения нарушают процессы поступления питательных веществ в диск через замыкательную пластинку и сопровождаются синтезом клетками пульпозного ядра провоспалительных цитокинов и хемокинов. В этой воспалительной среде клетки диска экспрессируют некоторые катаболические молекулы (матричные металлопротеиназы, металлопротеазы и др.). Данные энзимы способствуют дегенерации основных внеклеточных матричных структур диска, в том числе в зоне его фиброзного кольца, вследствие чего формируются аннулярные разрывы и межпозвонковые грыжи [10].

Высвобождение хемокинов и цитокинов в тканях диска вызывает миграцию иммунных клеток в очаг повреждения, что значительно усиливает воспаление. В этой фазе заболевания инфильтрация зоны дефекта иммунными клетками, повышение их активности сопровождается прорастанием в диск сосудов и ноцицептивных нервных волокон из клеток спинномозговых ганглиев. Третья фаза патологического процесса характеризуется продуцированием тканями диска нейротрофинов (фактор роста нервов  $\beta$ , мозговой нейротрофический фактор), которые, наряду с иммунными клетками, индуцируют экспрессию катионных каналов в нейронах спинномозговых ганглиев. Активация этих каналов способствует возникновению дискогенной боли и усилению, опосредованной цитокинами, дегенерации диска [1].

В то же время причиной хронического воспаления в межпозвонковых дисках может стать накопление конечных продуктов избыточного гликозилирования. Конечные продукты избыточного гликозилирования образуются при неферментативной реакции углеводов (сахаров крови) с белками, липидами и нуклеиновыми кислотами. При нормальном старении накопление эндогенных конечных продуктов избыточного гликозилирования происходит медленно, однако оно существенно ускоряется при гипергликемии у пациентов с сахарным диабетом. Кроме того, доказана возможность экзогенного поступления и быстрой аккумуляции конечных продуктов избыточного гликозилирования при потреблении некорректно приготовленных или промышленно обработанных продуктов питания. Накопление этих токсических соединений изменяет свойства тканей богатых коллагеном [6, 7].

Описаны стадии этого процесса. Исходно наблюдаются изменения в позвоночнике: утолщение кортикального слоя позвонков, кальцификация замыкательных пластинок, снижение высоты межпозвонковых дисков. Утолщение кортикального слоя позвонков, по-видимому, носит компенсаторный характер, поскольку у пациентов с диабетом наблюдается разрежение трабекул, причем не только в позвонках, но и в других костях, что обуславли-

вает их хрупкость и повышенный риск переломов [5]. В значительном числе исследований у пациентов с диабетом выявлено отложение кальция в сосудистой стенке. Считается, что эти же механизмы лежат в основе эктопической кальцификации и снижения клеточной плотности в замыкательных пластинках. Изменения в замыкательных пластиках, а также кальцификация субхдрального слоя позвонков (связанная с остеопенией) нарушает поступление питательных субстратов в межпозвонковые диски [6].

Развивающийся в результате этого каскад событий схож с наблюдаемым при дорсопатиях. Клетки пульпозного ядра гипертрофически дифференцируются и начинают продуцировать провоспалительные цитокины. В диске уменьшается содержание гликозаминогликанов, в результате чего он теряет упругость. Нарушается обмен коллагена, возникают дефекты фиброзного кольца и пульпозного ядра, запускаются процессы нейро- и ангиогенеза.

Выявленные механизмы позволяют объяснить более сильные корреляционные связи между диабетом и болями в спине у женщин после менопаузы и в старших возрастных группах. В постклимактерическом периоде падение уровня эстрогенов напрямую влияет на нарушение кальциевого обмена, что проявляется остеопорозом и эктопической кальцификацией в различных костных и хрящевых структурах, в том числе в позвонках и межпозвонковых дисках. В свою очередь для старших возрастных групп характерен сравнительно более высокий базовый уровень накопленных конечных продуктов избыточного гликозилирования, что связано не только с частыми обменными нарушениями, свойственными для лиц данной категории, но и с их длительным анамнезом погрешностей в диете. Описанные изменения в позвоночнике при диабете и при дорсопатиях подтверждают их патогенетическую общность. Более того, возможно эта связь двунаправленная. Известно, что хроническая боль оказывает негативное влияние на такие поведенческие реакции, как физическая активность и соблюдение диеты, что может служить причиной возникновения и развития диабета [2].

**Выводы.** Таким образом, сахарный диабет второго типа и боли в спине при дорсопатиях с высокой степенью вероятности являются коморбидной патологией. Общность патогенеза этих заболеваний заключается в развитие опосредованного провоспалительными цитокинами системного воспаления в межпозвонковых дисках. При сахарном диабете эти механизмы потенцируются высоким содержанием конечных продуктов избыточного гликозилирования.

#### Литература

1. Данилов А.Б., Григоренко Н.В. Дискогенная боль в спине – патогенетический подход / А.Б. Данилов, Н.В. Григоренко // *Manage pain*. – 2016. – №3ю – С.15-22.
2. Cichosz, S.L., Objective measurements of activity patterns in people with newly diagnosed Type 2 diabetes demonstrate a sedentary lifestyle / S.L. Cichosz [et al.] // *Diabet Med*. – 2013. Vol.30, №9. – P. 1063–1066.
3. DePalma, M.J. What is the source of chronic low back pain and does age play a role? / M.J. DePalma, J.M. Ketchum, T. Saullo // *Pain Med*. – 2011. – Vol.12, №2. – P. 224-233.
4. Henschke, N. The epidemiology and economic consequences of pain / N. Henschke, N.S.J. Kamper, G.G. Maher // *Mayo Clin. Proc*. – 2015. – Vol.90, №1. – P. 139-147.
5. Farr, J.N. In Vivo assessment of bone quality in postmenopausal women with type 2 diabetes / J.N. Farr [et al.] // *J Bone Miner Res*. – 2014. – Vol.29, №4. – P. 787–795.
6. Illien-Jünger, S. Chronic Ingestion of Advanced Glycation End Products Induces Degenerative Spinal Changes and Hypertrophy in Aging Pre-Diabetic Mice / S. Illien-Jünger // *PLOS ONE*. – 2015. – Vol.10, №2. – e0116625.
7. Karim, L. Differences in non-enzymatic glycation and collagen cross-links between human cortical and cancellous bone / L. Karim [et al.] // *Osteoporos Int*. – 2013. – Vol.24, №9. – P. 2441–2447.
8. Liu, X. The potential effect of type 2 diabetes mellitus on lumbar disc degeneration: a retrospective single-center study / X. Liu [et al.] // *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. – 2018. – Vol.13, №1. – P. 52.
9. Pai, L.W. Musculoskeletal pain in people with and without type 2 diabetes in Taiwan: a population-based, retrospective cohort study / L.W. Pai [et al.] // *BMC musculoskeletal disorders*. – 2015. – Vol.16, №1. – P. 364.
10. Risbud, M.V. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content / M.V. Risbud, I.M. Shapiro // *Nat. Rev. Rheumatol*. – 2014. – Vol.10, №1. – P. 44-56.
11. Schaible, H.-G. Nociceptive neurons detect cytokines in arthritis / H.-G. Schaible // *Arthritis Research & Therapy*. – 2014. Vol.16, №5. – P. 470.
12. Wang, Y.X. Increased low back pain prevalence in females than in males after menopause age: evidences based on synthetic literature review / Y.X. Wang, J.Q. Wang, Z. Kaplar Z. // *Quantitative imaging in medicine and surgery*. – 2016. – Vol.6, №2. – P. 199–206.
13. Wu, J. Inhibition of inflammation by pentosan polysulfate impedes the development and progression of severe diabetic nephropathy in aging C57B6 mice / J. Wu [et al.] // *Lab Invest*. – 2011. – Vol.91№10. – P. 1459–1471.

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-50-51

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ МИГРЕНИ. НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

Искра Д.А.

*ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург*

Мигрень – это чрезвычайно распространенная форма первичной головной боли. В среднем частота встречаемости мигрени в популяции составляет около 14%. Мигрень находится на третьем месте в списке причин утраты трудоспособности. Эта цефалгия является фактором риска развития сосудистых катастроф мозга (транзиторной ишемической атаки, инсульта). Медико-социальная значимость мигрени также обусловлена значительным снижением качества жизни пациентов, при том, что их основную часть составляют лица трудоспособного возраста. Вместе с тем корректность диагностики и эффективность лечения мигрени далеки от совершенства, что связано с рядом объективных и субъективных причин. Лишь половина пациентов с мигренью регулярно обращается к врачу, а среди тех, кто получает амбулаторное или стационарное лечение, только треть удовлетворена его результатами [2].

**Цель исследования:** на основании анализа данных литературных источников определить существующие и перспективные направления фармакотерапии мигрени.

**Результаты** проведенных исследований свидетельствуют о том, что применяемые в настоящее время для купирования приступа мигрени фармакологические средства подразделяются на специфические и неспецифические. Последние включают нестероидные противовоспалительные препараты (ацетилсалициловая кислота 1000 мг, ибупрофен 200-800 мг, напроксен 500-1000 мг, диклофенак 50-100 мг, ацетаминофен 1000 мг – все с уровнем доказательности А) и при необходимости противорвотные средства (метоклопрамид 10-20 мг, домперидон 20-30 мг). В тяжелых случаях могут быть применены кодеин-содержащие анальгетики, но их использование ограничено опасностью возникновения абузусной (лекарственно-индуцированной) головной боли и лекарственной зависимости [1].

Специфическими препаратами для купирования приступа мигрени являются триптаны и эрготы. Применение последних имеет уровень доказательности В. Действующим компонентом эрготов является эрготамина тартрат. Для достижения клинического эффекта необходимо применять дозу 1-2 мг. В РФ эрготамина тартрат в настоящее время можно назначать только в составе комбинированных препаратов: номигрен, синкаптон, кофетамин [3].

Основными лекарственными средствами для купирования приступов мигрени являются триптаны. В РФ используются: элетриптан (таблетки 20 и 40 мг); наратриптан (таблетки 2,5 мг); суматриптан (таблетки 50 и 100 мг, суппозитории 25 мг, назальный спрей 20 мг); золмитриптан (таблетки 2,5 мг). Основными принципами второго этапа являются: как можно более ранний прием препарата (первые 30 минут при мигрени без ауры, в конце фазы ауры или при начале головной боли при мигрени с аурой); кратность приема триптанов не более 10 дней в месяц на протяжении 3 месяцев; индивидуальный подбор конкретного препарата и его формы выпуска; специальный режим дозирования (первая доза – 1 таблетка, вторая доза иногда может быть эффективна); при наличии тошноты и рвоты следует использовать противорвотные и не пероральные формы триптанов [1, 3].

У 40% пациентов с мигренью в течение первых 48 часов отмечается рецидив болевой атаки. В этой ситуации прибегают к повторному приему триптанов. Если триптан не помогает, его необходимо в перспективе сменить. Возможно использовать тактику профилактики рецидива. При этом назначают комбинированный прием триптана и нестероидного противовоспалительного препарата при дебюте первой атаки, а через 6-12 часов после первого приема триптана, независимо от наличия головной боли, еще раз назначают нестероидный анальгетик [2].

Триптаны являются агонистами серотониновых рецепторов. В этой связи их использование ограничено рядом противопоказаний. К ним относятся: ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная патология и окклюзионные заболевания периферических сосудов; неконтролируемая артериальная гипертензия; множественные факторы риска цереброваскулярных заболеваний; беременность и период лактации; возраст до 18 и старше 65 лет; одновременный прием препаратов эрготамина [1, 3].

Столь значимый перечень противопоказаний всерьез ограничивает применение препаратов данной фармакологической группы. В этой связи в последние годы активно разрабатываются новые классы лекарственных средств.

Джепанты (олседжепант, телкаджепант). Первый препарат для внутривенного, второй для перорального применения. Джепанты являются блокаторами рецепторов кальцитонин-ген связанного пептида – одного из основных медиаторов боли при мигрени. В отличие от триптанов джепанты не имеют такого широкого спектра противопоказаний. Они обладают сравнимой с триптанами эффективностью или даже превосходят их. Это препаратами близкого будущего для купирования мигренозных болевых атак. К сожалению, телкаджепант не может использоваться для профилактики мигрени, т.к. при курсовом приеме он повышает уровень печеночных трансаминаз [3].

Агонисты серотониновых рецепторов. Триптаны реализуют свое действие через 5-HT<sub>1D</sub> и 5-HT<sub>1B</sub> подтипы серотониновых рецепторов. Первые располагаются в тройничном ганглии и в окончаниях тройничного нерва, вторые содержатся в менингеальных сосудах. В настоящее время активно изучаются свойства селективных

агонистов 5-HT<sub>1D</sub> / 1B / 1F подтипов серотониновых рецепторов. К сожалению, препараты, влияющие на первые два подтипа рецепторов, пока недостаточно хорошо зарекомендовали себя в клинических испытаниях, в то время как агонисты последних достаточно эффективны. [5].

Моноклональные антитела к кальцитонин-ген связанному пептиду. Пожалуй это наиболее перспективные препараты, поскольку четыре из них дошли до третьей стадии клинических испытаний, где доказали свою эффективность при приемлемом профиле безопасности. В этой связи в ближайшее время ожидается рутинное использование этих лекарственных средств в клинической практике [8].

Антагонисты глутамата. Поскольку этот активирующий нейротрансмиттер играет ключевую роль в передаче сенсорной и болевой информации в головном и спинном мозге, препараты, являющиеся его антагонистами могут быть весьма перспективными. Глутамат возбуждает ионотропные рецепторы: N-метил-D-аспарататные (NMDA),  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоазолепропионовые (AMPA) и каинатные. В свою очередь глутаматергические нейроны тройничного ганглия модулируют активность серотониновых (5-HT<sub>1B</sub> / 1D / 1F) рецепторов. Глутамат активирует тригеминоvascularную систему, играет ключевую роль в развитии феномена центральной сенситизации и распространяющейся корковой депрессии. В настоящее время проходят клинические испытания неселективные блокаторы AMPA и каинатных рецепторов. Препараты достоверно снижают активацию тригемино-цервикальной системы [7].

Антагонисты ваниллоидных рецепторов транзитного рецепторного потенциала (TRPV1). Этот вид рецепторов вместе с ионотропными участвует в развитии феномена центральной сенситизации. Считается, что через этот рецепторный аппарат реализуется температурная гипералгезия. TRPV1 рецепторы расположены в центральной и периферической части тригеминальной системы. На периферии TRPV1 рецепторы ингибируются капсаицином. К сожалению препарат, являющийся антагонистом центральных TRPV1 рецепторов, не доказал свою эффективность [4].

Ингибиторы NO-синтазы. Оксид азота (NO) регулирует тонус как церебральных, так и экстрацеребральных сосудов, обладает вазодилаторным эффектом. Этот медиатор активирует тригемино-vascularный комплекс, стимулирует экспрессию кальцитонин-ген связанного пептида. Такая многоплановая роль закиси азота в генерации боли предполагает возможность анальгезии препаратами, ингибирующими синтез NO. Однако результаты исследования этой группы лекарственных средств не столь однозначны [6].

Внедрение новых групп препаратов может, безусловно, повысить эффективность терапии мигрени. Это серьезное подспорье для практикующих специалистов в ведении тяжелой категории пациентов с этим заболеванием.

#### Литература

1. Осипова В.В. Диагностика и лечение мигрени в амбулаторной практике (клинические рекомендации для неврологов и врачей общей практики) / В.В. Осипова. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2016. – 36 с.
2. Табеева, Г.Р. Мигрень / Г.Р. Табеева, Н.Н. Яхно. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 622 с.
3. Филатова, Е.Г. Терапия приступов мигрени / Е.Г. Филатова // Русский медицинский журнал. – 2013. – Т. 21, №16. – С. 862-865.
4. Chizh, B.A. The effects of the TRPV1 antagonist SB-705498 on TRPV1 receptor-mediated activity and inflammatory hyperalgesia in humans / B.A. Chizh [et al.] // Pain. – 2007. – Vol. 132. – P. 132–141.
5. Farkkila, M. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study / M. Farkkila [et al.] and the COL MIG-202 study group. // Lancet Neurol. – 2012. – Vol.11. – P. 405–413.
6. Hougaard, A. The nitric oxide synthase inhibitor and serotonin-receptor agonist NXN-188 during the aura phase of migraine with aura: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study / A. Hougaard [et al.] // Scan J Pain. – 2012. – Vol.4. – P. 48–52.
7. Gomez-Mancilla, B. Randomized, multicenter trial to assess the efficacy, safety and tolerability of a single dose of a novel AMPA receptor antagonist BGG492 for the treatment of acute migraine attacks / B. Gomez-Mancilla [et al.] and the BGG492 Study Group // Cephalalgia. – 2014. – Vol.34. – P. 103–113.
8. Wrobel Goldberg, S. Targeting CGRP: A New Era for Migraine Treatment / S. Wrobel Goldberg, S.D. Silberstein // CNS Drugs. – 2015. – Vol. 29, №6. – P. 443–452.

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-52-53

## РОЛЬ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 В РАЗВИТИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА

Калинский Д.П.<sup>1</sup>, Лобзин В.Ю.<sup>2</sup>, Хлыстов Ю.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>1477 ВМКГ, Владивосток,

<sup>2</sup>ВмедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Введение.** Ишемический инсульт (ИИ) занимает одно из ведущих мест по смертности и первое – по инвалидизации населения в мире [6]. Средний уровень инвалидизации после инсульта может достигать 60%. Столь высокие значения инвалидизации во многом связаны с развитием после инсульта как двигательных и чувствительных, так и когнитивных нарушений. По данным современных эпидемиологических исследований, распространенность постинсультных когнитивных нарушений (ПИКН) составляет от 22 до 96% [2]. Такая существенная разница в частоте диагностики ПИКН объясняется как неоднородностью исследуемых групп пациентов, использованием различных методов нейropsychологического тестирования, так и гетерогенностью причин, вызывающих развитие когнитивных нарушений (КН) после инсульта [1, 5].

Согласно современным представлениям, в патогенезе ПИКН, помимо острой гипоксии и снижения перфузии головного мозга, значимое место отводится локальным нейровоспалительным реакциям [9]. С одной стороны, активация провоспалительных цитокинов в остром периоде заболевания способствует увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера, санации клеточного детрита, последующему ангио- и нейрогенезу. В то же время чрезмерная активность провоспалительных цитокинов в остром периоде инсульта и последующий прогрессивный нейровоспалительный процесс могут вызвать активацию нейродегенеративных изменений и существенно снизить возможности нейрогенеза. Например, широко известно, что пациенты, страдающие нейродегенеративной патологией, в случае развития у них инсульта, в дальнейшем, характеризуются существенно более быстрым прогрессированием и основного заболевания [4].

Среди множества провоспалительных цитокинов при ИИ значимую роль в развитии повреждения мозговой ткани занимает семейство цинк-связывающих протеолитических ферментов, в частности матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9). Chongke Zhong et al. (2018) установили, что у пациентов с высоким уровнем сывороточной ММП-9 в раннем восстановительном периоде ИИ определялся наиболее выраженный когнитивный дефицит [8]. Также по результатам других исследований установлено, что ММП-9 принимает участие в развитии КН при болезни Альцгеймера и хронической ишемии головного мозга [7, 10].

Таким образом, дальнейшее изучение роли ММП-9 как предиктора возникновения ПИКН может повысить вероятность определения потенциально неблагоприятной по интеллектуальному уровню группы пациентов, включение их в группу динамического наблюдения и добиться наибольшей эффективности от лечения [3].

**Цель исследования:** изучение взаимосвязи между сывороточной концентрацией матриксной металлопротеиназы-9 и выраженностью когнитивных нарушений у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта.

**Материалы и методы.** Нами проведено обследование 135 пациентов. Из них основную группу составили 117 (81 мужчин – 69,2%, 36 женщин – 30,8%) пациентов-правшей с ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии, средний возраст 61 год (57; 64). Группу контроля составили 18 человек (11 мужчин – 61,1%, 7 женщин – 38,9%), признанных неврологически здоровыми, средний возраст которых составил 60 лет (55; 63).

Для оценки когнитивных функций пациентам проводилось комплексное нейropsychологическое тестирование на 18-21 и 87-90 сутки заболевания. Применялись следующие методики: MMSE (Folstein M.F. et al., 1975), FAB (Dubois V. et al., 2000), тест рисования часов (ТРЧ, Lovestone S., Gauthier S., 2001), тест «5 слов» (ТПС, V. Dubois, 2002), методика «вербальных ассоциаций», (ВА, КА), тест слежения (ТМТ-А, В, англ. Trail making test, Lezak, 1983) [10].

Для определения выраженности нейровоспалительной реакции на 2-е сутки ИИ проводился забор крови с последующим определением в сыворотке концентрации ММП-9. Лабораторное исследование осуществлялось с использованием стандартных тест-систем (Cloud-Clone Corp, США) методом иммуноферментного анализа (ELISA).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы STATISTICA 10.0 for Windows. Различия считали достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** По результатам нейropsychологического тестирования на 18-21 сутки заболевания КН были диагностированы у 90 (76,9%) пациентов, нормальные показатели интеллектуально-мнестического статуса отмечались у 27 (23,1%) пациентов. При этом у 82 (70,1%) пациентов были определены умеренные КН, а КН, соответствующие степени деменции, – у 8 (6,9%) больных. На 87-90 сутки заболевания КН были диагностированы у 72 (61,5%) пациентов, нормальные показатели – у 45 (38,5%) человек. При этом 59 (50,4%) пациентов имели умеренные КН, а КН, соответствующие степени деменции, определялись у 13 (11,1%).

При оценке результатов лабораторного исследования уровня ММП-9 медиана сывороточной концентрации среди пациентов основной группы составила 738,2 (614,6; 901,4) нг/мл, в контрольной группе – 435,5 (238,7; 623,4) нг/мл ( $p < 0,05$ ). Для определения корреляции между выраженностью КН и сывороточной концентрацией



НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

ММП-9 пациенты основной группы были разделены на 4 подгруппы в соответствии с границами квартилей полученной концентрации ММП-9: I подгруппа – 0-614,6 нг/мл – 29 (24,8%) человек, II подгруппа 614,7-738,2 нг/мл – 28 (23,9%) человек, III подгруппа – 738,3-901,4 нг/мл – 31 (26,5%) человек, IV подгруппа – 901,5 и более нг/мл – 29 (24,8%) человек.

По результатам оценки когнитивных функций на 18-21 и 87-90 сутки ИИ установлено, что пациенты из подгрупп с высоким уровнем ММП-9 имели самые выраженные когнитивные расстройства. Результаты исследования по отдельным нейропсихологическим шкалам представлены в таблице 1.

Таблица 1

Выраженность КН на 18-21 сутки при различном уровне ММП-9

Показатель	I подгруппа	II подгруппа	III подгруппа	IV подгруппа	p
MMSE	26,7±2,1	26,4±1,3	26,1±1,1	25,8±1,6	p<0,05
FAB	16,2±1,2	16,1±0,6	15,9±0,9	15,7±0,9	p<0,05
ТРЧ	7,3±0,9	7,1±0,5	6,9±0,8	6,7±0,8	p<0,05
ТПС	4,2±0,8	4,1±1,2	3,9±1,1	3,9±1,2	p<0,05
BA	11,6±1,9	10,7±1,8	10,4±1,9	9,9±3,2	p<0,05
КА	16,6±2,4	15,7±2,6	15,4±3,2	15,1±4,3	p<0,05
TMT-A	44,8±7,4	49,9±11,2	51,7±16,1	54,2±16,6	p<0,05
TMT-B	93,4±26,1	117,3±37,5	114,8±42,7	116,2±38,5	p<0,05

Значимые различия были получены по результатам всех примененных нейропсихологических методик (Kruskal-Wallis test, p<0,05). Динамика КН по результатам отдельных нейропсихологических шкал также имела значимые различия как для всей основной группы, так и для каждой подгруппы в частности (p-v<0,05, Wilcoxon Test). На 87-90 сутки ИИ результаты нейропсихологических тестов также оказались достоверно хуже у пациентов с уровнем ММП-9 выше 783,3 нг/мл (III, IV подгруппа), в то время как у пациентов с сывороточной концентрацией ММП-9 менее 783,3 нг/мл (I, II подгруппа) была отмечена компенсация или сохранение когнитивных функций на прежнем уровне. Между четырьмя подгруппами пациентов по результатам всех нейропсихологических шкал наблюдались значимые различия (p<0,05). Результаты нейропсихологического тестирования на 87-90 сутки представлены в таблице 2.

Таблица 2

Выраженность КН на 87-90 сутки при различном уровне ММП-9

Показатель	I подгруппа	II подгруппа	III подгруппа	IV подгруппа	p
MMSE	28,4±1,1	26,6±1,8	25,6±1,8	22,8±2,1	p<0,05
FAB	17,0±0,7	16,6±0,6	15,5±0,7	13,7±1,1	p<0,05
ТРЧ	8,4±1,3	7,3±1,0	6,5±0,7	5,9±0,9	p<0,05
ТПС	4,6±0,7	4,3±0,9	3,8±1,2	3,7±1,1	p<0,05
BA	12,9±1,5	12,0±1,3	10,3±1,1	9,3±1,2	p<0,05
КА	18,3±2,3	16,7±1,9	13,9±1,5	13,2±1,9	p<0,05
TMT-A	42,3±4,1	44,3±7,4	54,3±11,4	70,8±17,9	p<0,05
TMT-B	84,9±17,4	96,1±18,1	126,9±27,5	156,6±38,2	p<0,05

Графическое отображение выраженности КН в динамике по результатам теста MMSE представлено на рисунке 1.

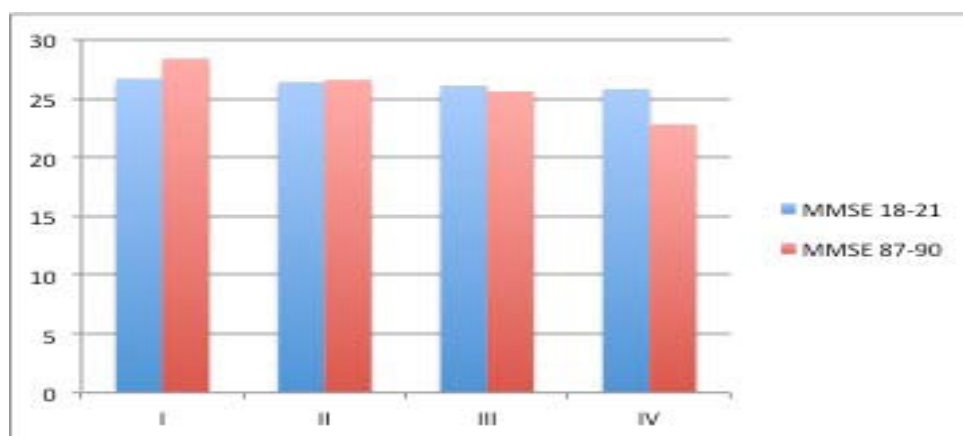


Рис. 1. Результаты MMSE в динамике при различном уровне ММП-9

**Заключение.** В ходе проведенного исследования установлено, что уровень сывороточной ММП-9 коррелирует с тяжестью КН в остром периоде ИИ. Также экспериментальным путем установлено пороговое значение ММП-9, при котором отмечается прогрессирование КН и в раннем восстановительном периоде заболевания. Таким образом, исследование уровня ММП-9 в острейшем периоде с высокой степенью вероятности позволит прогнозировать развитие стойких интеллектуально-мнестических расстройств после окончания острого периода ишемического инсульта, а высокое содержание ММП-9 может рассматриваться как предиктор развития постинсультных когнитивных расстройств.

#### Литература

1. Емелин, А.Ю. Сосудистые когнитивные нарушения. Учебное пособие для слушателей медицинских вузов в системе высшего и дополнительного профессионального образования / А.Ю. Емелин, В.Ю. Лобзин, И.С. Железняк, И.В. Бойков. – СПб.: ВМедА, 2016. – 80 с.: ил.
2. Захаров, В.В. Когнитивные нарушения после инсульта: медико-социальная значимость и подходы к терапии / В.В. Захаров // Нервные болезни. – 2015. – №2. – С. 2-8.
3. Литвиненко, И.В. Коррекция когнитивных и некогнитивных симптомов цереброваскулярной болезни / И.В. Литвиненко, К.М. Наумов, М.М. Одинак // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2014. - Т. 114, № 4. - С. 35-40.
4. Лобзин, В.Ю. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций / В.Ю. Лобзин // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 11. – С. 72-79.
5. Одинак, М.М. Нарушение когнитивных функций при сосудистых поражениях головного мозга в практике военного невролога / М.М. Одинак, А.Ю. Емелин, П.А. Коваленко, В.Ю. Лобзин // Воен.-мед. журн. – 2009. – Т. 330, № 4. – С. 32-40.
6. Суслина, З.А. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга / З.А. Суслина, Ю.Я. Варикин. - М.: МЕДпресс-информ. – 2015. – 440 с.: ил.
7. Adair, J.C. Measurement of gelatinase B (MMP-9) in the cerebrospinal fluid of patients with vascular dementia and Alzheimer disease / J.C. Adair, J. Charlie, J.E. Dencoff, J.A. Kaye, J.F. Quinn, R.M. Camicioli W.G. Stetler- Stevenson, G.A. Rosenberg // Stroke. – 2004. – №. 35. - P.159–162.
8. Chongke Zhong. Serum Matrix Metalloproteinase-9 and Cognitive impairment after acute ischemic stroke / Zhong Chongke, Xiaoqing Bu, Tan Xu, Libing Guo, Jing Chen, Yonghong Zhang, Jiang He // Journal of American Heart Association. – 2018. – Vol. 7, № 1. - doi: 10.1161/JAHA.117.007776.
9. Tobin, M.K. Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: what is known and where we go from here / M.K. Tobin, J.A. Bonds, R.D. Minshall, D.A. Pelligrino, F.D. Testai & O. Lazarov // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2014. Vol.34 (10). – P.1573–1584.
10. Xiang-Xiang Wang. Matrix Metalloproteinases and Their Multiple Roles in Alzheimer’s Disease / Wang Xiang-Xiang, Meng-Shan Tan, Jin-Tai Yu, and Lan Tan // BioMed Research International Volume. – 2014. – Article ID 908636, 8 p.

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-54-56

## ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Клюшников С.А.

*Научный центр неврологии, Москва*

Качественная клиническая оценка глазодвигательных расстройств крайне важна для выявления и проведения дифференциальной диагностики наследственной нейродегенеративной патологии, включая орфанные нейрометаболические заболевания, при многих формах которых глазодвигательные нарушения являются ключевыми клиническими признаками. Хорошее знание неврологом анатомо-физиологических закономерностей, характеризующих окуломоторную функцию, позволяет поставить точный топический диагноз. Иллюстрациями подобных закономерностей являются такие анатомические особенности, как локализация центра горизонтальных содружественных движений глазных яблок в мосту мозга, а центра вертикальных движений глазных яблок – в среднем мозге. Наблюдение у пациента изолированной горизонтальной или вертикальной офтальмоплегии позволяет локализовать очаг поражения. В то же время выявление таких симптомов, как нарушения медленного слежения, плавности произвольных саккад и фиксации взора, бьющий вниз нистагм, нарушение подавления вестибулоокулярного рефлекса (ВОР) при фиксации взора, позволяет локализовать патологический очаг в мозжечке.

Оценка функционирования окуломоторной системы проводится по определенному плану [1]. На первом этапе оценивается положение головы, глазных яблок и их отклонение от центральной оси. Затем проводится оценка медленных плавных содружественных следящих движений глазных яблок. На следующем этапе невролог исследует быстрые содружественные движения глазных яблок в одном направлении – саккады, возникающие в ответ на визуальные или звуковые стимулы (щелчки или движения пальцами). Далее проводится исследование фиксации взора при крайних отведениях глазных яблок, что позволяет выявить разнообразные варианты нистагма, имеющие важное диагностическое значение, затем исследуется функция конвергенции/дивергенции глазных яблок. На заключительном этапе исследуется функционирование вестибулярных структур, для оценки состояния которых проводятся разнообразные тесты (встряхивание головы, повороты головы, подавление ВОР при фиксации взора). По возможности проводится также оценка оптокинетического («железнодорожного») нистагма (ОКН), являющегося физиологической реакцией на быстрое движение различных предметов перед глазами.

Окуломоторные расстройства – типичный симптом при разнообразных наследственных и спорадических формах церебеллярных и спиноцеребеллярных дегенераций, являющихся обширной группой нейродегенеративных заболеваний [2]. По механизму передачи различают прогрессирующие аутосомно-доминантные спиноцеребеллярные атаксии (СЦА), аутосомно-рецессивные спиноцеребеллярные дегенерации (болезнь Фридрейха, атаксии с окуломоторной апраксией, спастические атаксии, многие нейрометаболические и вторичные митохондриальные атаксии – болезнь Ниманна-Пика типа С, GM2-ганглиозидозы, синдром САНДО и многие другие), X-сцепленные атаксии. Существуют также спорадические формы мозжечковых дегенераций, при которых не прослеживается наследственный характер заболевания – оливопонтocerebellарная форма мультисистемной атрофии, поздняя кортикальная мозжечковая атрофия и др. Наиболее распространенными являются СЦА (СЦА 1, СЦА 2, СЦА 3 и другие, всего более 40 форм), относящиеся к тяжелым прогрессирующим нейродегенеративным заболеваниям. Следует отметить, что для многих форм СЦА разработаны методы рутинной ДНК-диагностики, в том числе на пресимптомной стадии заболевания [3]. Для мозжечковых дегенераций типичны нарушения плавного слежения глазных яблок во всех направлениях, что связывают с поражением клочка (флоккулюса) и парафлоккулярной зоны. Ниже будут охарактеризованы и другие патологические феномены окуломоторной функции, наблюдаемые при нейродегенерациях с вовлечением мозжечковых систем.

Нарушения саккад при нейродегенерациях можно разделить на несколько видов. В первую очередь, необходимо охарактеризовать *вертикальный надъядерный паралич взора (ВНПВ)*. Как отмечено выше, изолированное нарушение вертикальных саккад указывает на наличие патологического очага в области среднего мозга, при этом в патологический процесс изолированно вовлекается ростральное интерстициальное ядро медиального продольного пучка (riMLF), известное в отечественной литературе как ядро Даркшевича. ВНПВ наблюдается при болезни Ниманна-Пика типа С, прогрессирующем надъядерном параличе (ПНП), может иметь место при СЦА, а также такой лизосомной нейродегенеративной болезни накопления как болезнь Гоше 3-го типа. Наиболее «модельные» проявления ВНПВ наблюдаются при наследственной лизосомной патологии – болезни Ниманна-Пика типа С (БНП-С) [4-6]. ВНПВ при БНП-С регистрируется более чем у 95% всех пациентов с подтвержденным диагнозом, что делает исследование движений глаз ценным инструментом для ранней диагностики этого заболевания, имеющего в настоящее время патогенетическое лечение. Надъядерный характер паралича взора при БНП-С определяется на основании длительной сохранности ВОР – так же, как это происходит при ПНП (так называемый симптом «головы и глаз куклы»). Наблюдение феномена ВНПВ у пациентов с БНП-С и ПНП наглядно иллюстрирует диагностическую ценность клинической феноменологии глазодвигательных расстройств при диагностике и дифференциальной диагностике нейродегенеративных заболеваний.

Изолированное выпадение горизонтальных саккад указывает на поражение ствола мозга в области расположения и псилатеральной парамедианной ретикулярной формации (PPRF) моста мозга, что приводит к развитию *горизонтального надъядерного паралича зрения*. Наиболее часто данный симптом наблюдается при первичном митохондриальном заболевании – синдроме Кернса-Сейра, и болезни Гоше типа 3 [7].

*Тотальная офтальмоплегия* указывает на поражение как среднего мозга в области локализации гiMLF, так и PPRF моста мозга. Наиболее часто подобный вид окуломоторных расстройств встречается при ПНП. При этом по горизонтали и вертикали сохраняется симптом «головой и глаз куклы».

При многих нейродегенерациях можно наблюдать не выпадение, а лишь *замедление вертикальных и горизонтальных саккад*. Топически данный симптом также связан с поражением соответственно гiMLF среднего мозга и PPRF моста мозга. Медленные саккады характерны для болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, а также СЦА (в первую очередь – СЦА 2 и СЦА7). Данный симптом можно также наблюдать при синдроме Кернса-Сейра и вторичной митохондриальной атаксии – синдроме САНДО (Сенсорная Атактическая Невропатия, Дизартрия, Офтальмопарез) [8].

При СЦА и прочих формах мозжечковых нейродегенераций могут наблюдаться *гиперметрические саккады* – чрезмерные саккады, как бы «перелетающие» цель, что требует генерации корректировочных саккад противоположного направления. Гиперметрические саккады указывают на поражение ядра шатра мозжечка. Напротив, *гипометрические саккады* обусловлены тем, что генерация саккад недостаточна и требуются дополнительные корректировочные саккады. Патологические гипометрические саккады указывают на поражение окуломоторной области червя мозжечка, что наблюдается при СЦА, атаксии с окуломоторной апраксией 1 и 2 (АОА1 и АОА2), GM2-ганглиозидозе (болезнь Тея-Сакса), болезни Гентингтона, болезни Паркинсона.

Особым типом глазодвигательных расстройств, характеризующимся постепенно нарастающими нарушениями движений глаз и век, обусловленным, как правило, мышечной патологией первичного или вторичного митохондриального генеза, является *хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия*. Данный феномен может наблюдаться при митохондриальной болезни с одноименным названием, он также характерен для синдрома Кернса-Сейра и синдрома САНДО.

Обширной группой окуломоторных расстройств являются различные виды патологического нистагма и нарушений фиксации зрения. При СЦА и других формах мозжечковых дегенераций может наблюдаться *комбинированный горизонтальный и вертикальный установочный нистагм*, указывающий на поражение флоккулюса/парафлоккулюса. Длительно существующий установочный нистагм может быть также связан с поражением глазных мышц при митохондриальных энцефаломиопатиях (синдром Кернса-Сейра, синдром САНДО).

При различных формах мозжечковых дегенераций встречаются и другие формы патологического нистагма, указывающие на заинтересованность мозжечковых систем. Можно выделить *рикошетный нистагм*. Данный вид нистагма наблюдается при поражении флоккулюса/парафлоккулюса – при исследовании фиксации зрения возникает нистагм при движении глаз в сторону, при возвращении глаз к средней линии при этом может появиться нистагм в противоположном направлении. *Центральный позиционный нистагм* характеризуется вертикальным или диагональным направлением, фиксация зрения не оказывает на него влияния, длительность нистагма распространяется на все время, пока больной находится в положении, при котором он появился. Наличие центрального позиционного нистагма указывает на поражение нодулюса (узелка) или окуломоторной зоны червя мозжечка. *Периодический альтернирующий нистагм* – глазодвигательное расстройство, при котором горизонтальный нистагм спонтанно приобретает обратное направление с периодичностью в несколько минут (обычно 1-3). Как и предыдущая форма, наблюдается при поражении нодулюса или окуломоторной зоны червя мозжечка. *Бьющий вниз нистагм* характерен для поражений флоккулюса/парафлоккулюса и наиболее часто наблюдается при тех же нейродегенеративных заболеваниях, что и комбинированный горизонтальный и вертикальный установочный нистагм – СЦА и других дегенеративных процессах мозжечка. Необходимо также упомянуть и некоторые другие виды патологического нистагма, которые в клинической практике чаще всего встречаются при демиелинизирующих заболеваниях (рассеянном склерозе), но могут наблюдаться и при нейродегенеративных поражениях ствола головного мозга, в первую очередь среднего мозга. К ним относятся *конвергентно-ретракционный бьющий вверх нистагм* и *приобретенный маятникообразный нистагм*.

При СЦА и других формах мозжечковых дегенераций, в первую очередь, при атаксиях с окуломоторной апраксией, можно наблюдать *расстройства фиксации зрения* в виде *нарушений подавления ВОР*. В норме человек может подавлять ВОР при помощи фиксации зрения на предмете, однако при поражении мозжечка в клочке (флоккулюсе) и парафлоккулярной зоне при АОА данная способность нарушается. Умение выявлять данный симптом является хорошим подспорьем в дифференциальной диагностике различных видов спиноцеребеллярных атаксий.

*Выпадение или ослабление ОКН* в одном или нескольких направлениях может быть при поражении его рефлекторной дуги на любом уровне. Изолированное нарушение вертикального ОКН указывает на поражение среднего мозга и, как правило, наблюдается у больных ПНП и при БНП-С.

В последние годы получили распространение инструментальные методы оценки глазодвигательных нарушений – видеонистагмография, вестибулоокулография по технологии EyeSeeCam и некоторые другие. С помощью данных методов возможно диагностировать окуломоторные расстройства на субклинической стадии,

что имеет большое значение для ранней диагностики заболеваний. Помимо этого, инструментальные методы оценки окуломоторных расстройств позволяют оценивать течение и степень прогрессирования заболевания путём проведения повторных исследований в динамике. Данные методы исследований являются надежным инструментом врача в диагностике и дифференциальной диагностике глазодвигательных нарушений при различных нейро-дегенеративных заболеваниях.

#### Литература

1. Ключников, С.А. Глазодвигательные расстройства в практике невролога / С.А. Ключников, Г.А. Азиатская // Нервные болезни. – 2015. – № 4. – С. 41-46.
2. Иллариошкин, С.Н. Наследственные атаксии и паралигии / С.Н. Иллариошкин, Г.Е. Руденская, И.А. Иванова-Смоленская, Е.Д. Маркова, С.А. Ключников // М.: МЕДпресс-информ. – 2006. – 416 С.
3. Иллариошкин, С.Н. Пресимптомная ДНК-диагностика спиноцеребеллярной атаксии 1-го типа/ С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская, С.А. Лимборская, И.В. Овчинников, Е.Д. Маркова, П.А. Сломинский, С.А. Ключников, Н.И. Миклина // Генетика. – 1997. – Т. 33. – С. 693-698.
4. Ключников, С.А. Алгоритм диагностики болезни Ниманна–Пика, тип С/ С.А. Ключников // Нервные болезни.– 2012. – № 4. – С. 8-12.
5. Salsano, E. Vertical supranuclear gaze palsy in Niemann-Pick type C disease / E. Salsano, C. Umeh, A. Rufa, D. Pareyson, D.S. Zee // *Neurol. Sci.* – 2012. –V. 33. – P. 1225–1232.
6. Strupp, M. Centraloculomotor disorders, including gaze palsy and nystagmus / M. Strupp, O. Kremmyda, C. Adamczyk, N. Buttcher, C. Muth, C.W. Yip, T. Bremova // *JNeurol.* – 2014. – V. 261. – Suppl. 2. – S542-558.
7. Zimran, A. How I treat Gaucher disease/ A. Zimran // *Blood.* – 2011.– V. 118. – № 6. P. 1463–1471.
8. Mancuso, M., Filosto, M., Bellan, M., Liguori, R., Montagna, P., Baruzzi, A., DiMauro, S., Carelli, V. POLG mutations causing ophthalmoplegia, sensorimotor polyneuropathy, ataxia, and deafness / M. Mancuso, Filosto M., M. Bellan, R. Liguori, P., Montagna, A. Baruzzi, S. Di Mauro, V. Carelli // *Neurology.* – 2004. – V. 62.– P. 316-318.

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-57-59

## ОЦЕНКА РОЛИ СЕРЕБРА В ПАТОГЕНЕЗЕ И ПРОГНОЗЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Койчакаева А.С., Маликова А.Г., Магомедова Р.М., Ахмедова П.Г.

*Дагестанский государственный медицинский университет, г. Махачкала*

**Введение.** Исследования ряда авторов показали, что нормализация баланса микроэлементов может стать ключевым компонентом терапии больных с геморрагическим инсультом, в том числе и в острой фазе заболевания. Причем сохраняющиеся нарушения микроэлементного состава у больных с инсультом могут изменять фармакокинетику и фармакодинамику лекарств первой линии (вазоактивных препаратов, ноотропов, нейропротекторов). Разработка на этом фоне рекомендаций по коррекции микроэлементного состава крови у больных с геморрагическим инсультом может способствовать дальнейшему улучшению качества их лечения и снижению неблагоприятных медико-социальных последствий данного заболевания.

**Цель исследования** – анализ изменений концентрации серебра в сыворотке крови больных с геморрагическим инсультом.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе РОСМП (Республиканское отделение скорой медицинской помощи) г. Махачкалы. Обследовано 63 пациента с диагностированным острым нарушением мозгового кровообращения по геморрагическому типу. Контрольную группу составили 24 больных с дисциркуляторной энцефалопатией I стадии, сопоставимые по полу и возрасту. Причиной кровоизлияния во всех случаях была артериальная гипертензия. В исследования не включались больные с травматическим кровоизлиянием. Все больные доставлялись в стационар службой скорой помощи в 1-2 сутки заболевания с направительным диагнозом острое нарушение мозгового кровообращения, гипертонический криз, геморрагический инсульт.

Неврологическое обследование больных проводилось одновременно с забором крови на 1, 3, 7, 12, 20 и 25 сутки заболевания. Изучалась выраженность менингеальных, общемозговых и очаговых симптомов в динамике. Тяжесть больных оценивалась по шкале комы Глазго.

Среди больных с геморрагическим инсультом мужчин было 32 (51%), женщин – 28 (49%). Медиана возраста составила 72 года, у женщин 74 года, у мужчин 71 год. Среди обследованных больных основной группы полусферное кровоизлияние диагностировалось в большинстве случаев (у 47 или 75% больных), в правом полушарии – у 34 (72%) больных, в левом у 13 (28%) больных. Субтенториальная локализация отмечалась у 16 (25%) больных. Прорыв крови в желудочки отмечался у 17 (27%) пациентов.

Все больные были поделены на три группы:

- 1) Группа с благоприятным исходом заболевания и хорошим регрессом неврологического дефицита (с минимальным неврологическим дефицитом МНД);
- 2) Группа с благоприятным исходом и плохой реституцией (с грубым неврологическим дефицитом ГНД);
- 3) Группа умерших больных.

Практически во всех случаях заболевание развивалось на фоне головной боли, высоких цифр АД, появления общемозговой и очаговой симптоматики с постепенным нарастанием оболочечных симптомов.

Больные первой группы при поступлении в основном предъявляли жалобы на головную боль, слабость или онемение в конечностях, нарушение речи при поражении доминантного полушария. Уровень сознания при поступлении был на уровне оглушения легкой или средней степени выраженности, в части случаев без нарушения сознания. В первые двое суток симптоматика нарастала. Уровень сознания снижался до легкого оглушения и сопора к 7-12 суткам заболевания. В первые сутки частыми симптомами были тошнота и рвота, у 3-х больных отмечался общий судорожный припадок. Менингеальные симптомы в основном были представлены симптомом Кернинга, скуловым симптомом Бехтерева, ригидностью затылочных мышц, диссоциацией рефлексов по оси, симптомом Флаттау, симптомом Брудзинского. К исходу заболевания чаще других сохранялся скуловой симптом Бехтерева и симптом Кернинга. Очаговая симптоматика была представлена в виде гемипареза 1-2,5 баллов с постепенным нарастанием силы до 4-4,5 баллов, центральным поражением 7 и 12 пары ЧМН, в ряде случаев с вовлечением глазодвигательных нервов и наличием гемианопсии, которые к исходу заболевания почти полностью восстанавливались. На фоне проводимой стандартной терапии гемостатическими, противоотечными, метаболическими, гипотензивными, нейропротективными препаратами, формировался минимальный неврологический дефицит в виде гемипареза до 4 баллов, незначительными расстройствами речи по типу дизартрии.

Пациенты второй группы отличались от первой более выраженной общемозговой и менингеальной симптоматикой в первые часы инсульта. Уровень сознания снижался до оглушения тяжелой степени или сопора, с постепенным угнетением сознания до комы I стадии в первые 7-10 сутки. К 12-17 суткам уровень сознания восстанавливался до оглушения с медленным улучшением, вплоть до ясного сознания. В остром периоде инсульта отмечались нарушения витальных функций: нарушения ритма сердца, нарушение частоты и ритма дыхания (по типу Чейн-Стокса), гипертермия, задержка мочи. Двигательный дефицит развивался с первых часов заболевания и был представлен в виде глубокого гемипареза или гемиплегии с низким мышечным тонусом. К 20 дню заболевания витальные функции восстанавливались. Сохранялись выраженные двигательные нарушения к 30-му дню заболевания. Все больные второй группы к концу госпитального наблюдения нуждались в посторонней помощи.

Больные третьей группы при поступлении в стационар находились в состоянии сопора или комы. Уровень сознания прогрессивно ухудшался. Нарастал менингеальный симптомокомплекс. С первых часов заболевания нарушались витальные функции, что служило показанием к интубации и, в отдельных случаях, переводу больных на ИВЛ. Отмечались многократная рвота, общие судорожные припадки, гипертермия, задержка мочи. Ухудшение сознания коррелировало с нарастанием двигательных расстройств. У всех больных отмечался вторичный стволовой синдром. АД было высоким в первые часы и значительно снижалось к исходу заболевания. Несмотря на интенсивную терапию, состояние больных прогрессивно ухудшалось, и к исходу 1-3 суток было зарегистрировано наступление смерти. Летальный исход регистрировался через 24-56 часов на фоне остановки дыхания и сердечной деятельности.

Микроэлементный состав плазмы крови исследовали с помощью атомно-абсорбционной спектрофотометрии на приборе «Microwave sample preparation system» марки MDS-200. Забор крови, получение плазмы и дальнейшую пробоподготовку осуществляли с помощью специализированного набора деконтаминированных инъекционных игл, шприцов, наконечников пипеток, контейнеров для хранения полученных образцов компании SARSTEDT. Забор крови осуществлялся при поступлении на 1-3, а так же на 7, 12, 20, 25 сутки заболевания. Определяли концентрации Mg, K, Ca.

Анализ полученных показателей проводился с помощью пакета программ STATISTICA 5.0. и SPSS 12.0. с обработкой материала по группам с помощью методов вариационной статистики, включающих вычисление медианы (25;75 процентилей) для переменных с интервальной шкалой измерения.

**Результаты и их обсуждение.** Проведенное исследование показало исходно высокую концентрацию серебра у больных с геморрагическим инсультом в сравнении с контрольной группой. Концентрация серебра у больных с МНД и у больных с ГНД в последующем снижалась. Вместе с тем, степень снижения у больных указанных клинических групп не всегда была одинаковой. Уровень серебра быстрее и интенсивнее снижался именно у больных с МНД. Надо отметить, что серебро стоит в ряду МЭ с токсическими свойствами. И в этом смысле благоприятные последствия быстрого снижения концентрации данного МЭ вполне объяснимы. Вместе с тем, необходимо разграничить роль исходного уровня данного МЭ и значение его последующего снижения. Было показано, что исходно концентрация серебра у больных с благоприятным исходом инсульта была выше, чем у больных с летальным исходом заболевания, уровень у которых был сопоставим с таковым у пациентов контрольной группы. И хотя источник высокой концентрации серебра у части больных с инсультом не вполне ясен, очевидно, что высокий уровень серебра ( $>0,15$  мкмоль/л) в острейший период инсульта, как и его последующее снижение, свидетельствуют о благоприятном прогнозе заболевания.

**Заключение.** Проведенное клиническое и лабораторное обследование 63 больных с геморрагическим инсультом в динамике выявило достоверные изменения концентрации серебра плазмы крови в зависимости от сроков и исходов заболевания. Выявленные изменения могут служить обоснованием дифференцированного применения серебра для инсультных больных.

#### Литература

1. Бабенко Г.А. Микроэлементозы человека: патогенез, профилактика, лечение / Г.А. Бабенко // Микроэлементы в медицине. – 2001. – Т. 2, выпуск 1. – С. 2-5.
2. Веинштейн П.Р. Молекулярная идентификация ишемической пенумбры / П.Р. Веинштейн, С. Хонг, Ф.Р. Шарп. // Журнал неврологии и психиатрии Прил. «Инсульт» – 2005, №8, С.34-37.
3. Велинкевич А.Д. Оксидантный стресс при хронической ишемии мозга, Автореф. дис... канд. мед. наук. – Москва, 2005, 21 с.
4. Громова О.А. Витамины и минералы в современной клинической медицине / О.А. Громова, Л.С. Намазова. – М., 2003. – 57 с.
5. Кудрин А.В. Микроэлементы в неврологии / А.В. Кудрин, О.А. Громова – М.: ГэотарМед, 2006. – 324 с.
6. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin and Choline. – Washington DC: Institute of Medicine, 2004. – 564 p.
7. Ding, E.L. Optimal dietary habits for the prevention of stroke. / E.L. Ding, D. Mozaffarian. // Semin Neurol. 2006 Feb;26(1):11-23.
8. Fausto, D.S. Biological chemistry of elements / D.S. Fausto, P.J. Willams. – Cambridge, 2003. – 678 p.

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-60-61

## ФАКТОРЫ РИСКА СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ ВНУТРИГОСПИТАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Коломенцев С.В.<sup>1</sup>, Вознюк И.А.<sup>1,2</sup>, Цыган Н.В.<sup>1,3</sup>, Наумов К.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ВмедА им. С.М. Кирова, <sup>2</sup>СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе,

<sup>3</sup>Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова, Гатчина

Методы экстренной реперфузии при остром ишемическом инсульте – системная тромболитическая терапия (сТЛТ) и эндоваскулярные хирургические вмешательства, применяются в первые часы заболевания и направлены на восстановление кровотока в пораженном сосуде. Внутрисосудистая реканализация позволяет предотвратить развитие необратимого повреждения вещества головного мозга либо уменьшить его объем, и, таким образом, минимизировать степень выраженности остаточного неврологического дефицита [1, 4]. Применение данных методик жестко ограничено фактором времени. На сегодняшний день наиболее доступным методом экстренной реперфузии при ишемическом инсульте является сТЛТ. Несмотря на меньшую эффективность в сравнении с эндоваскулярными вмешательствами, ее проведение принципиально возможно в любом стационаре, оснащенном КТ.

Пациенты с внутрисосудистым ишемическим инсультом (ВГИИ), находящиеся в лучших временных условиях по сравнению с пациентами, инсульт у которых развился вне стационара, лишены логистических проблем, связанных с процессом госпитализации, и, таким образом, являются первоочередными кандидатами для лечения с использованием сТЛТ и рентгенхирургических эндоваскулярных вмешательств [2]. Однако, несмотря на современные требования к протоколам оказания медицинской помощи за рубежом и в РФ, данные мировой литературы свидетельствуют о задержках диагностики инсульта у стационарных пациентов, что ухудшает качество оказания медицинской помощи в сравнении с пациентами, госпитализированными с подозрением на инсульт в экстренном порядке [8, 9].

**Цель исследования.** Установить основные факторы риска, ограничивающие применение методик экстренной реперфузии у пациентов с внутрисосудистым ишемическим инсультом.

**Материалы и методы.** Проведен анализ 203 случаев развития ВГИИ среди пациентов, проходивших в 2014-2018 гг. лечение в 8 лечебных учреждениях Санкт-Петербурга – шести многопрофильных городских стационарах (в том числе одном стационаре, имеющем в составе региональный сосудистый центр (РСЦ), одном специализированном стационаре терапевтического профиля, одном специализированном хирургическом стационаре, также имеющем в составе РСЦ. Учитывали основные клинико-неврологические параметры, которые, по нашему мнению, вызывают наибольшие затруднения при диагностике ВГИИ в повседневной клинической практике (количественный уровень сознания, уровень сопутствующей патологии, тяжесть неврологического дефицита по шкале National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [6] до и на момент развития ВГИИ), а также ряд временных показателей, демонстрирующих эффективность диагностического поиска (известность времени развития ВГИИ, своевременность его клинической и инструментальной диагностики).

Своевременной диагностикой ВГИИ считали комплекс клинических (первичный осмотр невролога, установка предварительного диагноза острого нарушения мозгового кровообращения, повторный осмотр невролога после выполнения нейровизуализации с установлением окончательного диагноза и оценкой неврологического дефицита с использованием оценочных шкал) и инструментальных (выполнение КТ и/или МРТ головного мозга) диагностических мероприятий, проведенных в течение 4 ч. с момента дебюта инсульта [3]. Данные требования сформулированы с учетом 30-минутного «технического» запаса времени до истечения периода 4,5-часового «терапевтического окна», в течение которого невролог в реальной клинической ситуации при наличии показаний может начать процедуру сТЛТ или совместно с интервенционными хирургами принять решение о необходимости эндоваскулярного вмешательства. Полноценность лабораторной диагностики (выполнение развернутого общего и биохимического анализов крови, коагулограммы; общего анализа мочи), а также проведения экстренной, интракраниального дуплексного сканирования не оценивались.

**Результаты и их обсуждение.** ВГИИ был диагностирован у 119 (58,6%) пациентов терапевтического, 74 (36,5%) – хирургического и 10 (4,9%) – неврологического профиля. У 6 (8,1%) пациентов хирургического профиля ВГИИ был диагностирован периоперационный ишемический инсульт [5] с известным временем дебюта симптомов инсульта. Представленные данные не отражают популяционную частоту развития ВГИИ среди пациентов различного профиля, так как в исследовании приведены данные, включавшие в том числе выборку пациентов из 2 специализированных стационаров.

Установлено, что в исследуемой выборке точное время развития ВГИИ было известно у 77 (37,9%) пациентов, еще у 17 (8,4%) время развития было известно ориентировочно, но не превышало 3,5 часов от дебюта инсульта.

У 57 (28,1%) пациентов время развития ВГИИ определить (даже приблизительно) было невозможно. В эту группу входило большинство (n=19; 82,6%) пациентов с нарушением уровня сознания (вследствие тяжелой сопутствующей патологии или медикаментозной седации, в т.ч. интраоперационной); часть пациентов с инсультом развившимся во время ночного сна, так называемым «wake-up» инсультом (n=18); пациенты, у которых диагноз ВГИИ был установлен в результате случайной находки участка свежих ишемических изменений вещества головного мозга при выполнении плановой нейровизуализации в отсутствие клинической симптоматики инсульта (n=5); случаи, когда время развития ВГИИ было невозможно определить по другим причинам (n=15).



Уровень сопутствующей патологии оценивали по индексу коморбидности Чарлсона (ИКЧ) [7]. У пациентов ( $n=126$ ; 62,1%) с неизвестным временем развития ВГИИ значение ИКЧ ( $9,8\pm 4,3$ ) было достоверно выше ( $p<0,02$ ), чем у пациентов с точно известным временем развития ВГИИ ( $n=77$ , ИКЧ= $8,0\pm 3,4$ ). Также установлено, что уровень сопутствующей патологии, превышавший 8 баллов по ИКЧ, достоверно повышал риск развития ВГИИ с неизвестным началом в 2,1 раза (отношение шансов (ОШ) 2,1; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,3-4,1;  $p<0,05$ ). Напротив, 75 (36,9%) пациентов, в отношении которых комплекс диагностических мероприятий был осуществлен своевременно (в течение 4 ч. с момента развития ВГИИ), имели достоверно более низкий уровень сопутствующей патологии (ИКЧ  $7,2\pm 3,2$ ), чем 128 (63,1%) пациентов с поздним временем диагностики ВГИИ (ИКЧ  $9,0\pm 3,8$ ;  $p<0,002$ ).

К моменту развития ВГИИ 125 (61,6%) пациентов имели неврологический дефицит: 96 (47,3%) пациентов имели легкий неврологический дефицит (соответствующий классификационным критериям легкого инсульта в 1-4 балла по шкале NIHSS); 21 (10,3%) пациентов имели дефицит в 5-14 баллов по шкале NIHSS (соответствует инсульту средней тяжести); у 7 (4,4%) неврологический дефицит соответствовал среднетяжелому инсульту (15-20 баллов по шкале NIHSS); 1 (0,5%) пациент к моменту развития ВГИИ имел дефицит более 20 баллов по шкале NIHSS.

Установлено, что пациенты с точно известным временем развития инсульта изначально имели достоверно меньший неврологический дефицит ( $1,6\pm 1,9$  баллов по шкале NIHSS), чем пациенты с неизвестным временем развития ВГИИ ( $3,2\pm 4,5$  баллов по шкале NIHSS;  $p<0,005$ ).

Также наличие любого начального неврологического дефицита в 2 раза снижало шансы своевременной диагностики при ВГИИ по сравнению с пациентами, у которых неврологический дефицит отсутствовал при поступлении в стационар (ОШ 2,0; 95% ДИ 1,1-3,9;  $p<0,05$ ). Более того, неврологический дефицит более 6 баллов по NIHSS, имевшийся у пациентов при поступлении, снижал шансы своевременной диагностики ВГИИ в 10,1 раза (ОШ 10,1; 95% ДИ 1,74-220,3;  $p<0,02$ ).

Тяжесть ВГИИ оценивали по  $\Delta$ NIHSS – разнице по шкале NIHSS между неврологическим дефицитом, сформировавшимся после развития ВГИИ и имевшимся на момент госпитализации пациента в стационар. Установлено, что среди пациентов с тяжелым ВГИИ ( $\Delta$ NIHSS более 20 баллов) был выявлен наименьший показатель лиц с неизвестным временем развития инсульта (11,8%), наибольшая доля случаев с точно известным временем начала ВГИИ (52,9%) и его своевременной диагностикой (64,7%). При этом развитие тяжелого ВГИИ в 3,5 раза повышало шансы своевременной диагностики инсульта по сравнению с пациентами, переносящими ишемический инсульт легкого, среднего и среднетяжелого течения, т.е. с развитием неврологического дефицита 20 и менее баллов по NIHSS (ОШ 3,5; 95% ДИ 1,22–10,7;  $p<0,05$ ).

На фоне общей невысокой доли пациентов с известным временем развития ВГИИ (менее 40% в исследуемой выборке), неожиданным оказался факт того, что даже среди 69 стационарных пациентов с тяжестью ВГИИ, превышавшим 4 балла по шкале NIHSS и развившимся в промежутке с 7.00 до 23.00. (период активного бодрствования окружающих и медицинского персонала), точное время развития было известно только у 44 (60,7%) пациентов.

**Заключение.** Выполненное исследование позволило обобщить практический опыт оказания медицинской помощи пациентам с ВГИИ и установить основные факторы риска задержек при его диагностике. Нарушение уровня сознания, выраженность имевшегося неврологического дефицита, тяжесть переносимого инсульта и выраженность сопутствующей патологии влияли на своевременность диагностики ВГИИ. Роль человеческого фактора является весьма существенной и влияет на оперативность лечебно-диагностических мероприятий, проводимых при инсульте. При выполнении работы выявлены многочисленные особенности, связанные с диагностикой ВГИИ и спецификой организации помощи у пациентов терапевтического и хирургического профилей, у больных находящихся в отделении реанимации, а также переносящих периперационный инсульт, что требует дальнейшего изучения.

#### Литература

1. Гусев, Е.И. Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом / Е.И. Гусев [и др.]. – М., 2015. – 34 с.
2. Коломенцев, С.В. Ишемический инсульт у стационарного пациента. Современный взгляд на состояние проблемы / С.В. Коломенцев [и др.]. // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2017. – № 2. – С. 206–212.
3. Приказ МЗ РФ № 928н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения» от 15 ноября 2012 г. // Росс. газета. – Спецвыпуск. – 2013. – 25 апр. – № 6066 (0). – С. 15–17.
4. Савелло, А.В. Внутрисосудистое лечение ишемического инсульта в острейшем периоде: клинические рекомендации / А.В. Савелло, И.А. Вознюк, Д.В. Свистов. – СПб., 2015. – 36 с.
5. Цыган, Н.В. Послеоперационная мозговая дисфункция / Н.В. Цыган, М.М. Одинак, Г.Г. Хубулава [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – №4. – С. 34-39.
6. Brott T, Adams HP, Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20 (7):864–870.
7. Charlson, M.E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson [et al.] // *J. Chron. Dis.* – 1987. – № 40. – P. 373–383.
8. Emiru, T. Thrombolytic treatment for in-hospital ischemic strokes in United States / T. Emiru, M.M. Adil, M.F. Suri, A.I. Qureshi // *J. Vasc. Interv. Neurol.* – 2014. – Vol. 7, № 5. – P. 28–34.
9. Saltman, A.P. Care and Outcomes of Patients With In-Hospital Stroke / A.P. Saltman, F.L. Silver, Fang J. [et al.] // *J. Am. Med. Assoc.* – 2015. – Vol. 72, № 7. – P. 749–755.

## ОСОБЕННОСТИ КОПИНГ-СТРАТЕГИЙ БОЛЬНЫХ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

Коцюбинская Ю.В., Дмитрова Е.А., Сафонова Н.Ю.

*НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург*

**Введение.** Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое медленно прогрессирующее дегенеративное заболевание нервной системы. Пациенты с такой нозологией зачастую в преморбиде имеют психологические особенности. Кроме того, осознание наличия тяжелого прогрессирующего заболевания, тревожно-депрессивный фон настроения, личностные особенности больных могут приводить к формированию определенных форм малоэффективных стратегий совладающего поведения [1, 2]. В условиях стресса психологическая адаптация человека происходит, главным образом, посредством двух механизмов: психологической защиты и копинг-механизмов. В многоуровневой системе психической адаптации копинг-механизмы тесно связаны с механизмами психологической защиты личности [3]. Болезнь приводит к «слому» привычных способов реагирования и требует выработки новых, адекватных изменившимся условиям существования, на первый план выходит проблема саморегуляции как процесса совладания с болезнью и ее преодоления, приспособления к новой ситуации. Защитный стиль, то есть характерный для субъекта и стереотипно используемый набор психологических защит, является достаточно устойчивым образованием и может быть диагностирован и отчасти скорректирован посредством специализированных психотерапевтических мероприятий [4].

**Цель:** исследование и сравнительный анализ защитно-совладающего поведения у пациентов с БП в двух формах – ригидно-брадикинетической и дрожательно-ригидной.

**Материалы и методы.** В качестве исследуемой группы были выбраны пациенты с диагностированной БП, стадия 2-2.5 по Хен-Яру в ригидно-брадикинетической (акинетико-ригидной) форме, а также в дрожательно-ригидной форме (в каждой подгруппе было по 20 человек) в возрасте от 48 до 67 лет, средний возраст  $58 \pm 3,2$ , из них 18 мужчин и 22 женщины. Для выявления копинг-стратегий, используемых испытуемыми, был выбран опросник «Стратегии совладающего поведения» Р. Лазаруса в адаптации Л.И. Вассермана и соавт. Для выявления механизмов психологической защиты была использована методика «Индекс жизненного стиля» Р. Плутчика и Х. Келлермана в адаптации Л.И. Вассермана и соавт. Для выявления особенностей социально-психологической адаптации и связанных с этим черт личности использовалась методика диагностики социально-психологической адаптации К. Роджерса и Р. Даймонд в адаптации А. К. Осницкого.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета прикладных программ STATISTICA 10. Для оценки различий между двумя независимыми выборками использовался U-критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости принимался равным 0,05.

**Результаты и обсуждение.** Наиболее часто используемыми копинг-стратегиями в стрессогенных ситуациях в Группе 1 (в ней находятся пациенты с БП с преимущественно дрожательно-ригидной формой) являются «планирование решения проблемы» ( $59,45 \pm 5,92$ ) и «конфронтация» ( $57,85 \pm 11,4$ ), а также «поиск социальной поддержки» ( $48,9 \pm 8,66$ ). На последнем месте по частоте использования находится копинг «бегство-избегание» ( $41,1 \pm 10,12$ ).

Пациенты с БП с преимущественно дрожательно-ригидной формой (Группа 1) чаще используют активные способы преодоления жизненных трудностей, так, например, для больных этой группы свойственно искать выход из сложившейся ситуации, применять различные варианты решения на практике и менять стратегию поведения в случае неудачи. В поведении человека, планирующего решение проблемы, наблюдается активное взаимодействие с внешней ситуацией. В эмоциональной сфере преобладают сосредоточенность и уравновешенность, сохранение самообладания, при этом все мысленные усилия человека направлены на анализ ситуации, обращение к прошлому опыту. Для пациентов с БП с преимущественно дрожательно-ригидной формой менее всего характерны пассивность и отсутствие стремления осмыслить ситуацию и желание уйти от активных действий.

Для Группы 2 (в ней находятся пациенты с БП с преимущественно ригидно-брадикинетической формой) характерными стратегиями реагирования на фрустрирующие обстоятельства являются «бегство-избегание» ( $62,2 \pm 10,09$ ) и «самоконтроль» ( $62,3 \pm 7,48$ ). Менее всего используются такие стратегии, как «конфронтация» ( $35,35 \pm 8,09$ ) и «планирование решения проблемы» ( $42,1 \pm 13,77$ ), их значения значительно ниже нормативных данных. Пациенты с БП с преимущественно ригидно-брадикинетической формой (Группа 2) характеризуются доминированием избегающего эмоционально-фокусированного поведения в проблемных ситуациях. Избегающее поведение, являясь пассивным, не ведет к разрешению трудностей, усугубляя эмоциональные последствия стрессового воздействия.

Таким образом, в результате сравнения особенностей копинг-поведения в двух группах больных, нами был обнаружен дисбаланс в системе защитно-совладающего поведения Группы 2, а именно – дефицит конструктивных проблемно-решающих стратегий и преобладание избегающего, пассивного способа реагирования. Исследование Whitworth S.R., Loftus A.M., Skinner T.C., et al. (2013) [5] показало, что коррекция неадаптивного копинга ведет к улучшению качества жизни. Психологическое вмешательство, направленное на дезадаптирующие копинг-стратегии, такие, как избегание, может быть эффективно в улучшении качества жизни. Сравнительный анализ копинг-поведения пациентов обеих групп приведен в таблице 1.

Таблица 1

Достоверные различия в копинг-поведении в двух группах

Копинг	Пациенты с БП с преимущественного дрожательно-ригидной формой, Группа 1 (n=20)	Пациенты с БП с преимущественного ригидно-брадикинетической формой, Группа 2 (n=20)	p достоверность различий
Конфронтация	57,85±11,4	35,35±8,09	0,000001
Планирование решения проблемы	59,45±5,92	42,1±13,77	0,000019
Самоконтроль	44,55±11,49	62,3±7,48	0,000012
Бегство-избегание	41,1±10,12	62,2±10,09	0,000008

Также нами были исследованы механизмы защиты таких пациентов. Выявлено, что в группе 1 наиболее часто применяемыми механизмами защиты являются «компенсация» (73,85±24,08) и «интеллектуализация» (70,5±24,86). Наименее используемым защитным механизмом в Группе 1 является «замещение» (40,75±14,86). В Группе 2 наиболее выраженными механизмами психологической защиты являются «проекция» (76,95±18,82), «регрессия» (73,65±24,21) и «отрицание» (72,4±24,83). Последнее по частоте применения место занимает «компенсация» (41,85±19,79). Сравнительная оценка механизма защит пациентов 1 и 2 групп приведена в таблице 2.

Таблица 2.

Достоверные различия в использовании механизмов психологической защиты в двух группах

Механизмы психологической защиты	Пациенты с БП с преимущественного дрожательно-ригидной формой, Группа 1 (n=20)	Пациенты с БП с преимущественного ригидно-брадикинетической формой, Группа 2 (n=20)	p достоверность различий
Компенсация	73,85±24,08	41,85±19,79	0,00026
Проекция	43,15±27,42	76,95±18,82	0,00053
Регрессия	42,21±28,14	73,65±24,21	0,00037

**Заключение.** Для пациентов Группы 2 наиболее характерными являются пассивные, считающиеся деструктивными, способы разрешения проблемной ситуации («проекция», «регрессия», «отрицание»). Такое неравномерное распределение механизмов психологической защиты, с преобладание неконструктивных и недостатком конструктивных, может отрицательно влиять на адаптационные возможности больных.

Для пациентов Группы 1 (пациенты с дрожательно-ригидной формой) характерно использование наиболее зрелых защитных механизмов, в то время, как Группа 2 (пациенты с ригидно-брадикинетической формой) использует пассивные механизмы психологической защиты, которые не направлены на конструктивное проработывание стрессовой ситуации.

Нами было обнаружено, что уровень социально-психологической адаптации достоверно выше в группе пациентов с БП с преимущественно дрожательно-ригидной формой. Полученные данные подтверждают важность психологической диагностики в рамках неврологической клиники для дальнейшего использования при планировании психокоррекционных мероприятий [5, 6].

#### Литература

1. Montel S., Bonnet A.M., Bungener C. Quality of life in relation to mood, coping strategies, and dyskinesia in Parkinson's disease. // Journal of geriatric psychiatry and neurology. – 2009. – 22 (2). – p. 95-102.
2. Bucks R.S., Cruise K.E., Skinner T.C., et al. Coping processes and health-related quality of life in Parkinson's disease. // International journal of geriatric psychiatry. – 2011. – 26 (3). – p. 247-55.
3. Коцюбинский А.П. с соавт. Методики психологической диагностики больных с эндогенными психическими расстройствами. – СПб., 2007. – 47 с.
4. Смуглевич А.Б., Сыркин А.Л. Психокardiология. М., 2005. – 784 с.
5. Whitworth S.R., Loftus A.M., Skinner T.C., et al. Personality affects aspects of health-related quality of life in Parkinson's disease via psychological coping strategies. // Journal of Parkinson's disease. – 2013. – 3 (1). – p. 45-53.
6. Charlton G.S, Barrow C.J. Coping and self-help group membership in Parkinson's disease: an exploratory qualitative study. // Health and social care in community. – 2002. – 10 (6). – p. 472-478.

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-64-65

## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Литвиненко И.В.<sup>1</sup>, Иволгин А.Ф.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург,  
<sup>3</sup>ЦВКГ им. А.А. Вишневого, г. Красногорск

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2004 году опубликовала данные по оказанию хирургической помощи в мире. Исследование проводилось в 56 (29%) из 192 государств-членов ВОЗ с использованием метода последующей экстраполяции для определения цифр по остальным странам мира, с учетом их средних затрат на организацию хирургической помощи. Так, по данным представленного бюллетеня, в 2004 году в мире было выполнено 234,2 млн. крупных операций. В ходе следующего эпидемиологического исследования в 66 из 194 государств-членов ВОЗ в 2012 году получена цифра уже в 312,9 млн хирургических операций, что на 38% больше, чем в 2004 году. Проведенные исследования отражают значительный рост количества хирургических вмешательств из года в год. По мнению экспертной группы ВОЗ, одной из важных проблем представляется проблема безопасности хирургического лечения с учетом огромного и постоянно увеличивающегося объема операций, проводимых ежегодно по всему миру. Безопасность хирургического лечения подразумевает не только возможные риски в ходе самого вмешательства, но и отсроченные негативные изменения в организме пациента как в раннем послеоперационном периоде, так и по прошествии нескольких месяцев и лет.

Ряд проблем при хирургических вмешательствах может быть связан не с самой операцией, а быть следствием анестезиологического пособия с использованием общего наркоза. Наибольшей проблемой, связанной с последствиями влияния наркоза на пациента является развитие послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД). При этом речь может идти как о возможном незначительно выраженном когнитивном снижении, причем в раннем послеоперационном периоде – в первые сутки после хирургического вмешательства с применением общего наркоза, так и увеличении вероятности развития выраженных когнитивных нарушений в виде деменции у пациентов, имеющих высокие риски развития данной патологии, спустя длительное время после операции.

ПОКД можно охарактеризовать как когнитивное расстройство, связанное с проведенной хирургической операцией и анестезиологическим пособием, проявляющееся в первую очередь снижением памяти, внимания и концентрации, а также нарушением мышления, речи и других высших корковых функций, подтверждаемое данными нейропсихологического тестирования. При этом снижение показателей тестирования в послеоперационный период должно быть не менее чем на 10% от исходного дооперационного уровня [1].

Исторические сообщения о «безумии» или «слабости» после анестезии стали появляться сразу после того, как была проведена первая операция под общей анестезией. Хотя выживание *как таковое* было основным результатом в 19-м и начале 20-го веков для инвазивных процедур, еще в 1887 году появились первые работы, в которых отмечена связь общей анестезии с отрицательными когнитивными исходами [2].

Однако только в 1970-х годах эти наблюдения получили какую-либо достоверную научную оценку, когда клиницисты узнали о когнитивных изменениях после кардиохирургических вмешательств. Предполагалось, что основной причиной когнитивного снижения у пациентов является формирование на период операции сердечно-легочного обхода (использование аппарата искусственного кровообращения), потому что именно этот фактор так сильно отличал кардиохирургические операции от «несердечной хирургии». Эта давняя вера вошла в хирургический обиход и стала основой для многих публикаций, направленных на выявление факторов применения искусственного кровообращения, ответственных за когнитивное снижение у пациентов [3]. Согласованными факторами риска являются возрастающий возраст и уровень предыдущего образования или IQ [4, 5]. Предшествующие операции когнитивные нарушения также были определены как предиктор. Риск сохранения ПОКД в позднем послеоперационном периоде выше у пациентов старше 60 лет, с низким уровнем образования и инсультом в анамнезе. Интересно, что именно пациенты с ПОКД имеют более высокий уровень смертности через год после операции.

Фактором, значительно повышающим риск когнитивной дисфункции в послеоперационном периоде, и в большей степени понятным, является наличие у пациента метаболического синдрома, когда речь идет о 85-90% риске развития когнитивных нарушений, а также значительном снижении выживаемости пациентов уже через несколько лет после операции [6]. Необходимо отметить, что риск развития и длительного сохранения ПОКД на порядок выше у пожилых пациентов с различными неврологическими и соматическими заболеваниями в анамнезе и низким когнитивным уровнем в преморбиде [7]. Это касается, в первую очередь, компенсаторных возможностей восстановления когнитивных функций до дооперационного уровня. И если факторы когнитивного снижения в значительной степени понятны, то предикторы для быстрого и главное полного восстановления, в достаточном объеме не определены. Речь может идти как об индивидуальных характеристиках пациента, показателях качества его жизни и наличии сопутствующих заболеваний, так и о предоперационной медикаментозной защите и интраоперационных методах профилактики когнитивных нарушений [8].

ПОКД в ситуациях, когда уже имеется когнитивное снижение у пациента или есть предрасположенность, в том числе при сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях, сахарном диабете и другой системной патологии может быть в определенной степени прогнозируема [9].

Гибель нейронов после действия анестетиков происходит в зонах головного мозга, где продолжается нейрогенез – зубчатая извилина гиппокампа и обонятельные луковицы. Предприняты попытки понять причину апоптотической гибели нейронов этих областей, тогда как непосредственно соседние нейроны, по-видимому, не подвержены влиянию. Поскольку все широко используемые анестетики взаимодействуют с ГАМК и/или NMDA-рецепторами, и представляют собой относительно мощные ГАМК агонисты и сравнительно более слабые антагонисты NMDA можно предположить, что анестетики, индуцируют апоптоз, препятствуя равновесию активности нейронов, тем самым влияя на выживаемость нейронов в активно изменяющейся зоне гиппокампа. Повышенная уязвимость областей головного мозга тесно связана с возможностью нейрогенеза, и объясняет дифференциальную уязвимость областей головного мозга в первую очередь в зоне повышенного числа незрелых нейронов и, как следствие, частое проявление когнитивной недостаточности, после хирургических вмешательств под общей анестезией. Проводимые исследования демонстрируют высокую восприимчивость мозга к нейротоксическому действию анестетиков и во взрослой жизни в областях продолжающегося нейрогенеза, где возможно формирование новых синаптических связей, существенно расширяя ранее выявленный возраст уязвимости [10].

Таким образом, можно говорить о высоком риске когнитивного снижения после хирургических вмешательств с использованием общей анестезии. Факторы риска развития ПОКД могут быть структурированы по нескольким основным группам: 1) фоновые дооперационные проблемы с состоянием здоровья, наличие хронических заболеваний; 2) исходно низкий образовательный и интеллектуальный уровень; 3) хирургические риски, непосредственно связанные с фактором операции (объем и длительность операции, гемодинамические нарушения, гипоксия мозга и др.); 4) непосредственно анестезиологическое пособие и воздействие на головной мозг средств применяемых для анестезии.

#### Литература

1. Price, C. C. Postoperative cognitive disorders / C.C. Price, J.J. Tanner, T.G. Monk // *Neurosci. Found. Anesthesiol.* – 2011. – Vol. 19. – P. 255–269.
2. Savage, G.H. Insanity following the Use of Anesthetics in Operations / G.H. Savage // *British Medical Journal.* – 1887. – Vol. 2, № 1405. – P. 1199-1200.
3. Borowicz, L.M. Neuropsychologic change after cardiac surgery: a critical review / L.M. Borowicz, M.A. Goldsborough, O.A. Selnes, G.M. McKhann // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 1996. – Vol. 10, №1. - P. 105-111.
4. Evered, L. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic / L. Evered, D.A. Scott, B. Silbert, P. Maruff // *Anesth. Analg.* – 2011. – Vol. 112, №5. – P. 1179-1185.
5. Feinkohl, I. Cognitive Reserve and the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis / I. Feinkohl, G. Winterer, C. Spies, T. Pischon // *Deutsches Dtzteblatt International.* – 2017. – Vol. 114, № 7. – P. 110-117.
6. Hdlberg, V. Associations of metabolic syndrome and diabetes mellitus with 16-year survival after CABG / V. Hdlberg, A. Palomaki, J. Lahtela, S. Voutilainen, M. Tarkka, M. Kataja // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2014. – Vol. 22. – P. 13-25.
7. Fong, H.K. The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: A systematic review / H.K. Fong, L.P. Sands, J.M. Leung // *Anesth. Analg.* – 2006. – Vol. 102. – P. 1255–1266.
8. Литвиненко, И.В. Эффективность и безопасность ривастигмина (экселона) при синдроме спутанности сознания в остром периоде ишемического инсульта / И.В. Литвиненко, М.М. Одинак, Ю.В. Хлыстов, С.В. Перстнев, Б.Б. Федоров // *Журн. Неврол. и психиат.* – 2010. - № 110 (2). – С. 36-41.
9. Чумакова, Г.А. Когнитивные расстройства после аорто-коронарного шунтирования у пациентов с метаболическими нарушениями (обзор литературы) / Г.А. Чумакова, Ю.В. Чугунова, Т.Н. Деменко, Н. Веселовская // *Сердце: журнал для практикующих врачей.* – 2015. – Т.14, № 6. – С. 376–382.
10. Deng, M. Brain regional vulnerability to anaesthesia induced neuroapoptosis shifts with age at exposure and extends into adulthood for some regions / M. Deng, R. Hofacer, C. Jiang, [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2014. – Vol. 113, № 3. – P. 443-451.

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-66-67

## ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА КАК ОСНОВА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Литвиненко И.В.<sup>1</sup>, Красаков И.В.<sup>1,2</sup>, Труфанов А.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ВМедА им. С.М. Кирова МО РФ,

<sup>2</sup>ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС РФ, Санкт-Петербург

Железо участвует во многих жизненно важных процессах, таких как транспорт кислорода, митохондриальное дыхание, синтез ДНК, миелина, нейротрансмиттеров. Поддержание гомеостаза железа – ключевой момент функционирования головного мозга, в то время как его дисрегуляция способна привести к запуску нейротоксичности. Механизм поддержания гомеостаза заключается в поддержании равновесия концентрации железа. В случае, когда уровень железа в клетке начинает превосходить ее аккумулирующую способность, развивается оксидативный стресс и наступает ее гибель.

При физиологическом старении происходит избирательное накопление железа в определенных областях мозга и типах клеток, причем железо в этом случае представлено ферритином и нейромеланином. В случае же нейродегенеративного процесса происходит избыточное отложение железа в данных областях, и зачастую выраженность этого процесса коррелирует с выраженностью окислительного стресса. Является ли избыточное накопление железа, определяемое при нейродегенеративных заболеваниях, первичным или вторичным процессом, окончательно не выяснено.

**Регуляция уровня клеточного железа.** В организм человека железо поступает с пищей и далее всасывается в тонком кишечнике. Поступление железа в кишечнике осуществляется за счет таких белков как ферропортин, дивалентный металлтранспортер (транспортер двухвалентных металлов (DMT-1), дуоденальный цитохром В (DcytB), гефестин (внутриклеточный аналог плазменного церулоплазмينا), фактор высокого Fe (HFE), железо-регуляторный элемент (IRE) и железо-регуляторный белок (IRP), гепсидин [1]. Все перечисленные белки синтезируются энтероцитами в соответствии с запросами организма. Каждое новое поколение энтероцитов запрограммировано на текущую потребность организма в железе.

Железо пищи представлено окисленной формой  $Fe^{3+}$ , при участии DcytB на поверхности энтероцита оно преобразуется в  $Fe^{2+}$ , а затем с помощью DMT-1 начинает свое перемещение к базолатеральной поверхности клетки, где оно соединяется с ферропортином и гефестином и переносится через мембрану в плазму. Регуляция работы DMT-1 и ферропортина зависит от уровня пула железа, на который реагирует взаимосвязанная протеиновая пара – IRE и IRP (при низких запасах IRP связывается с IRE и стимулирует экспрессию трансферринового рецептора (TfR) и наоборот). Универсальным регулятором метаболизма железа является гепсидин, влияющий не только на абсорбцию пищевого железа, но и на высвобождение его из макрофагов. Гепсидин является отрицательным регулятором метаболизма железа, он оказывает блокирующее воздействие на любой транспорт железа из различных клеток и тканей, включая энтероциты, макрофаги, плаценту и др.

Большая часть железа поступает обратно в русло из фагосом макрофагов после фагоцитоза стареющих эритроцитов. Излишки железа депонируются в виде молекул ферритина и гемосидерина.

После выхода из энтероцита или макрофага, железо связывается с трансферрином и с его помощью транспортируется к органам и тканям. Синтез трансферрина находится в обратной зависимости от уровня железа в организме. Передача железа из трансферрина в клетку осуществляется с помощью TfR, через комплекс TfR–трансферрин, который погружается внутрь клетки в виде эндосомы. Железо постоянно перемещается между нейронами, микроглией и астроцитами, однако окончательный механизм данного движения не ясен. Трансферрин в головном мозге синтезируется в олигодендроцитах и сосудистом сплетении, однако секретируется только последним [2]. Как отмечалось выше, железо играет важную роль в миелинизации. Олигодендроциты способны получать железо как из капилляров, так и из интерстициального пространства (интерстициальный ферритин).

О метаболизме железа в микроглии имеется недостаточно сведений, однако известно, что активация микроглии приводит к увеличению поглощения железа [3]. Нейровоспаление, в свою очередь, приводит к активации глиальных клеток, нарушая гомеостаз железа. Исследования *in vitro* показывают, что кратковременная стимуляция (с использованием фактора некроза опухоли-альфа (ФНО), интерлейкина 6 (ИЛ-6) или липополисахарида) в течение до 18 ч увеличивает накопление железа в нейронах и микроглии (оценка с помощью метода атомно-абсорбционной спектрометрии), но не в астроцитах. Кроме того, было продемонстрировано мгновенное увеличение гепсидина в астроцитах и микроглии [4]. Данное накопление железа обусловлено изменениями активности DMT-1 и ферропортина. Так, стимулированные нейроны гиппокампа показали значительное увеличение DMT-1 и снижение концентрации ферропортина, а при стимуляции микроглии отмечено повышение концентрации DMT-1 без изменений со стороны ферропортина. Результаты указанных исследований показывают, что изменения ферропортина не оказывают значительного влияния на гомеостаз железа.

**Изменения метаболизма железа в ЦНС при физиологическом старении.** Повышенные концентрации железа в ЦНС в процессе физиологического старения могут быть вызваны несколькими факторами: повышение проницаемости сосудов головного мозга, воспаление, перераспределение железа, изменение гомеостаза железа [5].

Старение замедляет работу вышеописанной системы поддержания гомеостаза железа, что приводит к его накоплению в результате неэффективного хелатирования [6]. Накопление железа в нейронах может вызвать усиление апоптоза. Повышение уровня железа в глии может быть индуцировано воспалением в связи с увеличением высвобождения провоспалительных цитокинов, что приводит к нейродегенерации [7].

Концентрация железа с возрастом увеличивается в черной субстанции, скорлупе, бледном шаре, хвостом ядра, коре [8]. Причина постепенного нарастания уровня железа именно в этих отделах головного мозга окончательно не ясна. Региональное распределение общего железа в здоровом головном мозге взрослого человека гетерогенно, самые высокие концентрации отмечены в базальных ганглиях, низкие – в сером и белом веществе коры головного мозга, среднем мозге и мозжечке, а самые низкие – в мосту, области голубоватого пятна и продолговатом мозге [9]. Региональная гетерогенность распределения железа в головном мозге, а также его изменение с возрастом подтверждено *in vivo* с помощью магнитно-резонансной томографии [10].

Наиболее подробные исследования по оценке влияния физиологического старения на накопление железа, нейромеланина и ферритина были проведены при прицельном изучении черной субстанции и голубоватого пятна. У здоровых людей общая концентрация железа в голубоватом пятне остается стабильной на протяжении всей жизни и в целом ниже, чем в черной субстанции, в которой наблюдается линейное увеличение общей концентрации железа с возрастом [3]. В связи с этим можно предположить, что железо может способствовать нейродегенерации в черной субстанции. Нейромеланин присутствует в нейронах в виде комплекса нейромеланин-железо, уровень железа в котором зависит от конкретной области мозга [3]. Концентрация комплекса нейромеланин-железо, являющегося основной формой железа в катехоламинергических нейронах, увеличивается с возрастом в черной субстанции и голубоватом пятне. С помощью гистохимических методов (окраска по Перлсу) у «здоровой» пожилой популяции выявлено наличие большого количества активного железа в глиальных клетках и нейромеланин-свободных нейронах. В то же время, в нейромеланинсодержащих нейронах данный метод окраски не показал наличие трехвалентного железа, поскольку в этих нейронах железо переходит в стабильный комплекс нейромеланин-железо, что подтверждается при помощи электронного парамагнитного резонанса и Мёссбауэровской спектроскопии [3]. Количество комплекса нейромеланин-железо увеличивается с возрастом в нейронах премотормой коры, скорлупы и мозжечка [11].

В головном мозге при физиологическом старении наблюдается активизация провоспалительного процесса, увеличение количества глиальных клеток, нарастание иммунореактивности астроцитарных и микроглиальных маркеров. В то же время увеличивается проницаемость гематоэнцефалического барьера. Все эти изменения приводят к увеличению отложения железа в определенных участках [12].

В микроглии и астроцитах коры головного мозга, мозжечка, гиппокампа, базальных ганглиев и миндалевидных телах, гистохимически обнаружены отложения ферритина, число которых обычно увеличивается с возрастом. Олигодендроциты также содержат ферритин и трансферрин, однако их концентрация остается постоянной по мере старения [13]. У пожилых людей могут выявляться субпопуляции ферритин-положительных клеток микроглии, большинство из которых являются абберантными и имеют дистрофические изменения. Железо, фагоцитированное данным видом клеток, вероятно и приводит к интоксикации и вызывает клеточную дегенерацию. Функционально измененная ферритин-положительная микроглия может участвовать в патогенезе нейродегенеративных заболеваний.

**Изменения метаболизма железа в ЦНС при нейродегенерации.** Аккумуляция железа в клетках головного мозга требует жесткого контроля с целью недопущения интоксикации. Избыток железа может вызвать окислительный стресс путем образования активных форм кислорода (reactive oxygen species, ROS), в частности, гидроксильного радикала [14]. ROS может повредить матричную ДНК [15], привести к ее эпигенетическим изменениям [16] и привести к окислению белков клетки. Перекисное окисление мембранных липидов в результате влияния ROS может привести к образованию токсичных альдегидов, таких как 4-гидроксиноненал, который необратимо модифицирует белки путем карбонилирования [17]. ROS может индуцировать выделение железа из митохондриальных железосерных кластеров и других белков хранения железа, что приводит к запуску реакции Фентона. Нарушение гомеостаза железа может влиять на митохондриальные функции, приводя в результате к ускорению механизмов нейродегенерации [18]. Увеличение железа может индуцировать нейродегенеративные процессы также через механизмы, отличные от реакции Фентона. Катехоламины, в том числе дофамин, могут быть окислены до токсичных хинонов за счет восстановления железа [19]. В работе [20] показано, что железо участвует в превращении 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МФТП), который сам по себе не токсичен, в катионы 1-метил-4-фенилпиридиния (МФП<sup>+</sup>), приводящего к гибели нейронов компактной части черной субстанции.

Более того, *in vitro* было показано, что агрегация белков, вовлеченных в патогенез нейродегенеративных заболеваний ( $\alpha$ -синуклеин, гиперфосфорилированный тау-протеин), вызвана повышением уровня железа [21].

Таким образом, нейродегенерация, развивающаяся как результат токсического влияния железа, может привести к апоптозу [22] и ферроптозу [23] – программируемой окислительной некротической гибели клетки, с железозависимым перекисным окислением липидов.

**Болезнь Паркинсона.** Исследованиями [24] было показано увеличение общей концентрации железа в черной субстанции при болезни Паркинсона (БП) в сравнении с группой контроля, а также его накопление по мере прогрессирования заболевания. В то же время, МРТ и транскраниальная сонография не смогли подтвердить связь концентрации железа в черной субстанции и тяжести заболевания в связи с отсутствием наличия точной количес-

твенной оценки [25]. Окончательная причина избыточного накопления железа в черной субстанции при БП до конца не выяснена. Предложено несколько объяснений: повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера [26], усиление провоспалительного статуса [27], увеличение экспрессии лактоферриновых рецепторов в нейронах и сосудах [28], увеличение экспрессии DMT1 в дофаминергических нейронах [29], изменение работы комплекса трансферрин-TrfR 2 типа [30], мутации генов, ответственных за транспорт железа [31].

$Fe^{3+}$  *in vitro* может служить катализатором перехода структуры  $\alpha$ -синуклеина из  $\alpha$  в  $\beta$ , которая, в свою очередь, входит в состав телец Леви [32]. Показано, что в черной субстанции при болезни Паркинсона отмечается увеличение железа с одновременным снижением ферритина [33], причем в тельцах Леви железо представлено редокс-ионами [34]. Именно уровень ферритина контролирует количество редокс-ионов, а его снижение может быть объяснено стойким повышением активности IRP, выявленным при данном заболевании [35]. Уровень редокс-ионов железа коррелирует с выраженностью гибели нейронов [36].

Концентрация железа в черной субстанции при БП превосходит буферную способность нейромеланина и ферритина, что приводит к развитию нейротоксичности [36]. Высвобождаемый разрушенными нейронами (экстранейрональный) нейромеланин приводит к формированию микроглиоза [37] и дальнейшей индукции гибели дофаминергических нейронов [38].

Кроме черной субстанции сообщается об увеличении содержания железа, выявленного с помощью МРТ, в красных ядрах у пациентов с болезнью Паркинсона с дискинезией [39], в то же время в височной коре и бледном шаре отмечается снижение его концентрации [40].

Вторым фактором увеличения концентрации железа при БП может служить как повышение активности DMT1, так и снижение ферроксидазной активности церулоплазмينا, что показано как на животной модели болезни Паркинсона [29], так и у пациентов [41]. Снижение ферроксидазной активности церулоплазмينا с одновременным повышением меди было отмечено в ликворе у пациентов с болезнью Паркинсона [42]. Более того, у некоторых пациентов можно выявить миссенс-мутацию гена, кодирующего церулоплазмин [43]. Увеличение уровня железа в головном мозге определялось как при 6-гидроксидофамин-, так и при МФТП-модели болезни Паркинсона [44], что объясняется повышенной экспрессией DMT1.

Несмотря на вышеописанное увеличение содержания железа в структурах мозга при БП, повышенная концентрация сывороточного железа является фактором антириска развития болезни Паркинсона [45], и наоборот [46]. Повышение риска развития БП у людей с низким содержанием сывороточного железа, вероятно, объясняется необходимостью его адекватных поставок для нормального синтеза дофамина, поскольку железо является кофактором тирозингидроксилазы – ключевого фермента синтеза дофамина [33].

Характерное накопление железа в черной субстанции при болезни Паркинсона может быть зарегистрировано *in vivo* с помощью МРТ [47]. Показано, что выраженность отложения железа, оцененное при помощи МРТ, как правило, коррелирует с тяжестью заболевания и может использоваться для мониторинга его прогрессирования [48]. Кроме того, оценка отложения железа в среднем мозге и мозжечке может помочь при проведении дифференциальной диагностики БП с мультисистемной атрофией и прогрессирующим надъядерным параличом [49]. Недавние исследования показали, что оценка нейромеланина при помощи МРТ может быть полезна для ранней диагностики заболевания [50]. При физиологическом старении уровень нейромеланина линейно возрастает в черной субстанции и голубоватом пятне, в то время как при БП концентрация нейромеланина в этих структурах снижается.

В настоящее время для визуализации железа в ткани головного мозга используются две нативные импульсные последовательности: T2\* (T2-GRE) и SWI (Susceptibility weighted imaging), а также два постпроцессинговых режима отображения: R2 (relaxometry) и QSM (Quantitative susceptibility mapping).

T2\* является обозначением T2 градиентного эха и значительно лучше определяет накопление железа и микрокровоизлияния, в отличие от обычных T1- и T2-взвешенных изображений [51]. При этом данный режим представляет из себя нативную последовательность и не требует проведения постпроцессинговой обработки.

В основе методики SWI (Susceptibility weighted imaging) лежит возможность визуализировать ткани в зависимости от их магнитной восприимчивости путем объединения фазовых и амплитудных изображений под действием магнитного поля высокой напряженности [52]. Таким образом, ткани, в которых содержатся вещества с парамагнитными свойствами, имеют заметно сниженный сигнал. При этом режим SWI является более предпочтительным и чувствительным к выявлению локаций с повышенным депонированием железа, чем режим T2\*.

R2 релаксометрия является мульти-эхо протоколом и требует достаточно серьезных затрат по времени и последующей обработке [53], также как и QSM (Quantitative susceptibility mapping) – метод, в котором для получения изображения требуется математическая обработка фазовых и магнитудных изображений в специализированном программном обеспечении. Однако, несмотря на более высокую сложность в получении изображений, является сопоставимым с SWI по чувствительности к определению железа в головном мозге [54]. При этом в научной среде до сих пор не существует единого мнения относительно преимуществ одной методики перед другой [55].

Таким образом, методом выбора для визуализации накопления железа в головном мозге является протокол SWI, сочетающий в себе простоту получения данных и высокую чувствительность к распознаванию локаций депонированного железа.

Одной из патологий, требующей применения SWI и демонстрирующей ее преимущества по сравнению с другими, особенно нативными, магнитно-резонансными последовательностями, является болезнь Паркинсона.



С помощью SWI удается определить степень накопления железа в базальных ганглиях головного мозга и сопоставить ее со стадией заболевания.

На рисунке 1 представлены изображения пациента с болезнью Паркинсона со 2 стадией по Хен/Яру. Отчетливо визуализируется депонирование железа в зубчатых ядрах мозжечка, а также повышена контрастность в красных ядрах и черной субстанции с обеих сторон. В то же время отсутствуют признаки накопления металла в области скорлупы, головок хвостатых ядер и бледных шаров.

Нейровизуализационная картина кардинально меняется с прогрессированием заболевания. На рисунке 2 представлены SWI изображения пациента с 4 стадией болезни Паркинсона по шкале Хен/Яра.

Отмечается увеличение контрастности в проекции зубчатых ядер мозжечка и в области среднего мозга, а также в области бледных шаров и прилегающей к ним области скорлупы с обеих сторон. Все эти признаки говорят о значительном увеличении степени депонирования железа в базальных ганглиях при прогрессировании БП. Единственными структурами, продемонстрировавшими отсутствие накопления металла, являются головки хвостатых ядер, степень контрастности которых осталась неизменной по сравнению с ранними стадиями болезни Паркинсона.

У пациентов с мультисистемной атрофией (рисунок 3) происходит сходное накопление железа в проекции зубчатых ядер, отличающееся по уровню депонирования в области черной субстанции. Отдельно стоит отметить, что не происходит значимого увеличения контрастности в области красных ядер среднего мозга в отличие от болезни Паркинсона. Кроме того, отличительной особенностью является значительное отложение железа в бледных шарах и по наружному краю скорлупы с обеих сторон. Обращает на себя внимание также отсутствие повышения контрастности от головок хвостатых ядер, как и в случае с болезнью Паркинсона.

Транскраниальная сонография может быть полезным методом при ранней диагностике и дифференциальной диагностике болезни Паркинсона [56]. Гиперэхогенность черной субстанции возможно выявить у 90% больных БП [25]. Посмертное ультразвуковое исследование головного мозга здоровых людей показало наличие положительной корреляции площади гиперэхогенности черной субстанции с уровнем концентрации железа и ферритина и обратной корреляции с уровнем нейромеланина [57].

**Болезнь Альцгеймера.** Нарушение гомеостаза редокс-активных металлов, в первую очередь, железа и меди, вероятно, является составляющей частью патогенеза болезни Альцгеймера (БА). В настоящее время показано, что в амилоидных бляшках и нейрофибриллярных клубочках присутствуют высокие концентрации цинка, меди и железа. Данное перераспределение (фокальное накопление) металлов может приводить к обкрадыванию условно здоровой ткани мозга [58]. Показано также, что нарушение гомеостаза данных металлов вовлечено в процесс синтеза  $\beta$ -амилоида, гиперфосфорилированного тау-белка и окислительного стресса нейронов [59]. Накопление тау-белка в нейрофибриллярных клубочках приводит к индукции гем-оксигеназы (НО-1), способной катализировать разрушение гема, приводя к дополнительному высвобождению железа [60], которое, в свою очередь, может запустить реакцию Фентона.

Большая часть предшественника  $\beta$ -амилоида в норме расщепляется неамилоидогенным путем с помощью  $\alpha$ -секретазы и далее  $\gamma$ -секретазы с образованием нетоксичного пептида р3. При амилоидогенном пути предшественник  $\beta$ -амилоида сначала расщепляется  $\beta$ -секретазой и далее  $\gamma$ -секретазой с образованием  $\beta$ -амилоида [61]. Стимуляция  $\alpha$ -секретазы, следовательно, приводит к снижению образования  $\beta$ -амилоида. За активацию  $\alpha$ -секретазы и перевод пути расщепления предшественника  $\beta$ -амилоида в сторону пептида р3 отвечает фурин [62]. Повышение количества железа приводит к снижению активности фурина, активации  $\beta$ -секретазы и переводу на амилоидогенный путь расщепления предшественника  $\beta$ -амилоида, в то время как снижение уровня железа запускает неамилоидный путь [61].

В 2002 году было показано наличие функционального железо-регуляторного элемента (IRE-Туре II) в 5'-нетранслируемой области мРНК, кодирующей предшественник  $\beta$ -амилоида [63]. Данная область находится непосредственно перед областью интерлейкина-1. На основе данного открытия была разработана гипотеза, согласно которой увеличение уровня интерлейкина-1 приводит к усилению IRP-связывания с 5'-нетранслируемой областью и снижению синтеза предшественника  $\beta$ -амилоида.

Существуют данные об индукции внутриклеточного накопления железа в ответ на дефицит тау-протеина и развитию на этом фоне дегенерации дофаминергических нейронов и развитию паркинсонизма с деменцией у мышей [64]. Недостаток тау-протеина приводит к снижению выведения железа ферропортином, задерживая предшественник  $\beta$ -амилоида в эндоплазматическом ретикулуле.

Несмотря на то, что экстрапирамидные заболевания являются основной мишенью применения методики SWI, эта импульсная последовательность позволила выявить некоторые особенности патологического процесса при ряде других заболеваний, например, болезни Альцгеймера и рассеянном склерозе.

В недавнем исследовании, включающем 44 пациента с болезнью Альцгеймера, Sparacia G. et al. (2017) выявили наличие множественных внутримозговых микрогеморрагий по данным SWI (рисунок 4) [65].

Кроме того, показано, что использование МРТ с постпроцессинговым режимом отображения QSM, в сочетании с ПЭТ с маркером амилоида (Питтсбургский состава В, PiB), может использоваться для стратификации пациентов, входящих в группу риска развития болезни Альцгеймера [66]. Помимо этого, сочетанное использование МРТ-QSM и ПЭТ с PiB позволяет оценивать прогрессирование данного заболевания.

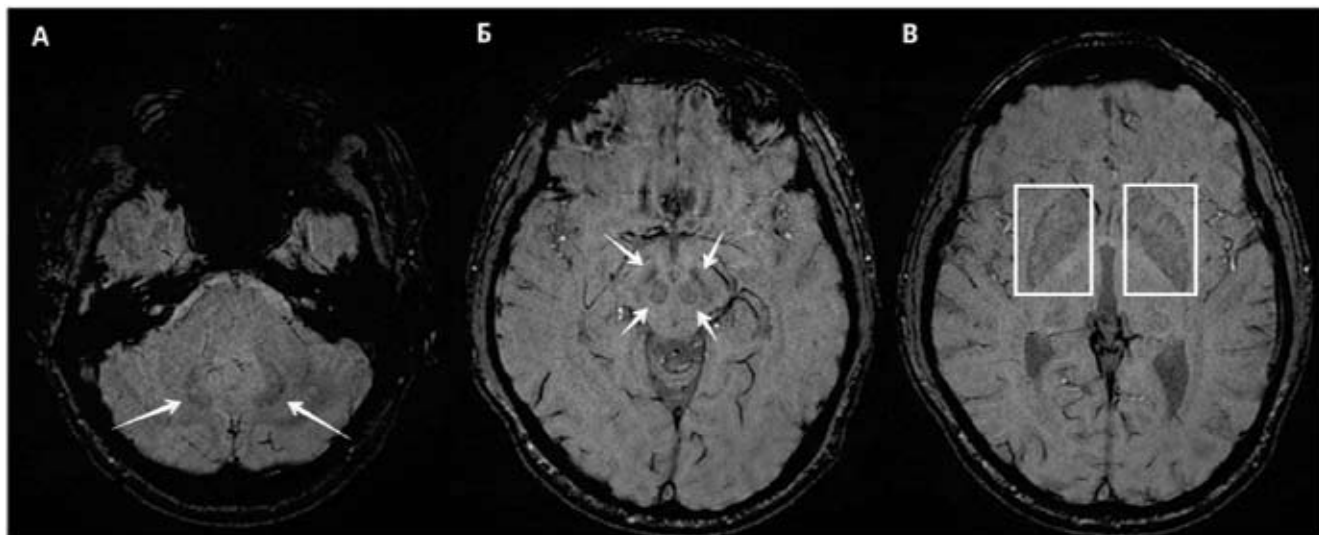


Рис. 1. Визуализация накопления железа в зубчатых ядрах (А); черной субстанции и красных ядрах (Б); скорлупе, бледных шарах и головках хвостатых ядер (В) у пациента со 2 стадией болезни Паркинсона

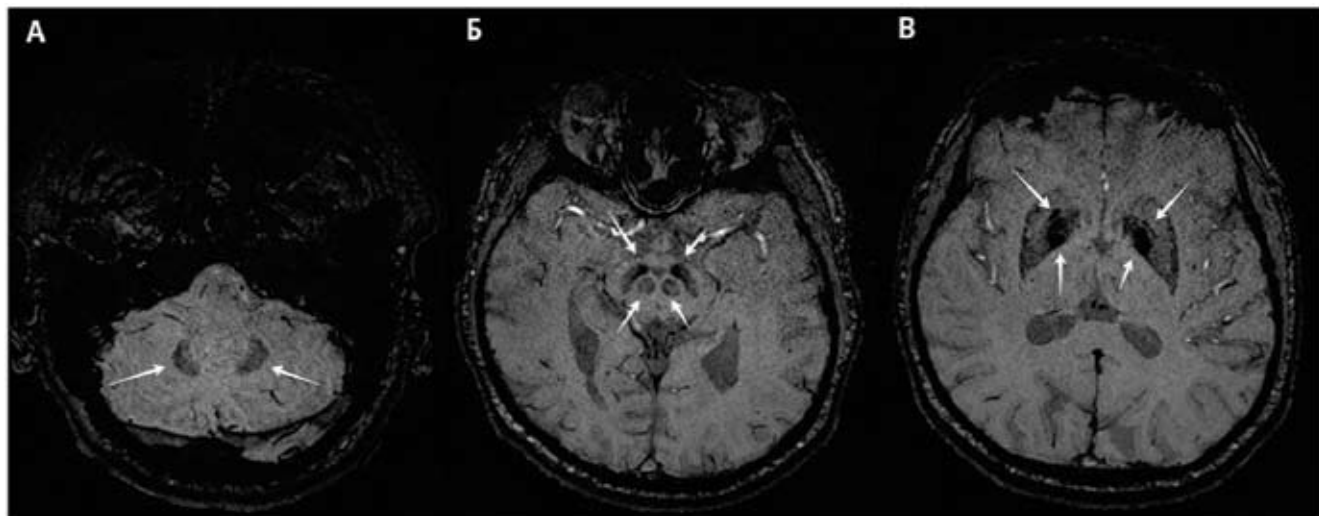


Рис. 2. Визуализация накопления железа в зубчатых ядрах (А); черной субстанции и красных ядрах (Б); скорлупе, бледных шарах и головках хвостатых ядер (В) у пациента с 4 стадией болезни Паркинсона

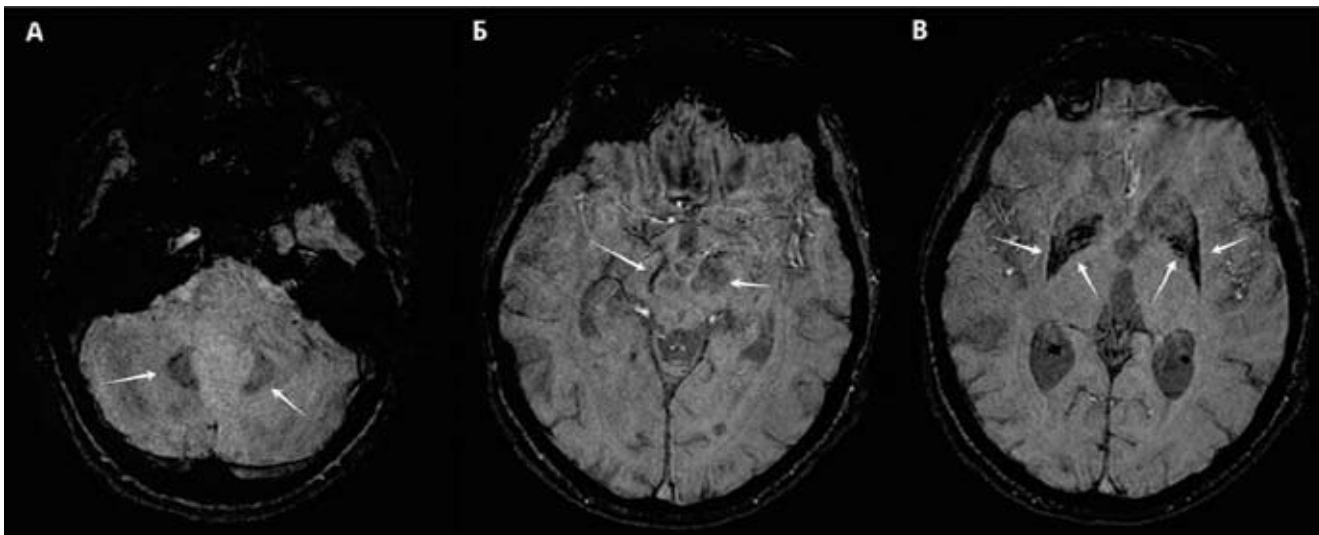


Рис. 3. Визуализация накопления железа в зубчатых ядрах (А); черной субстанции и красных ядрах (Б); скорлупе, бледных шарах и головках хвостатых ядер (В) у пациента со стриатонигральной формой мультисистемной атрофии

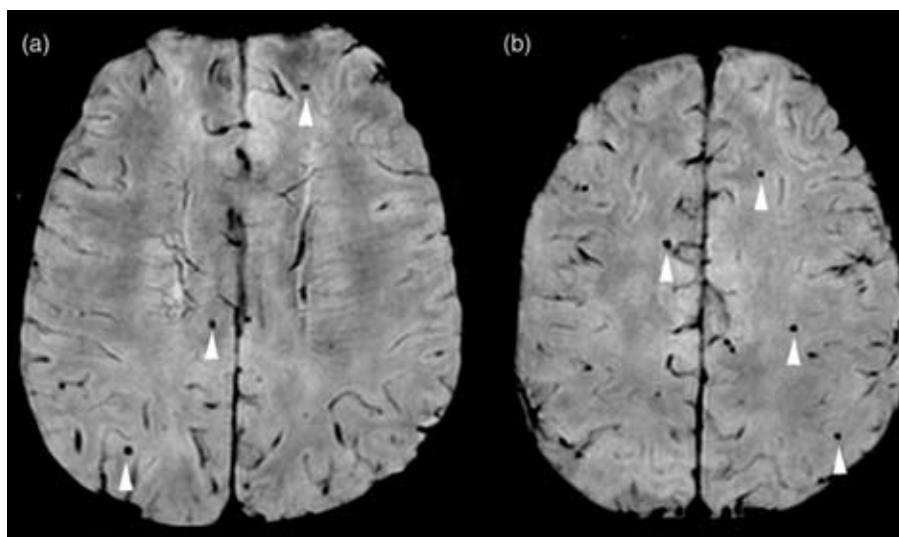


Рис. 4. Множественные внутримозговые микрокровоизлияния при болезни Альцгеймера по данным SWI (Sparacia G. et al. (2017))

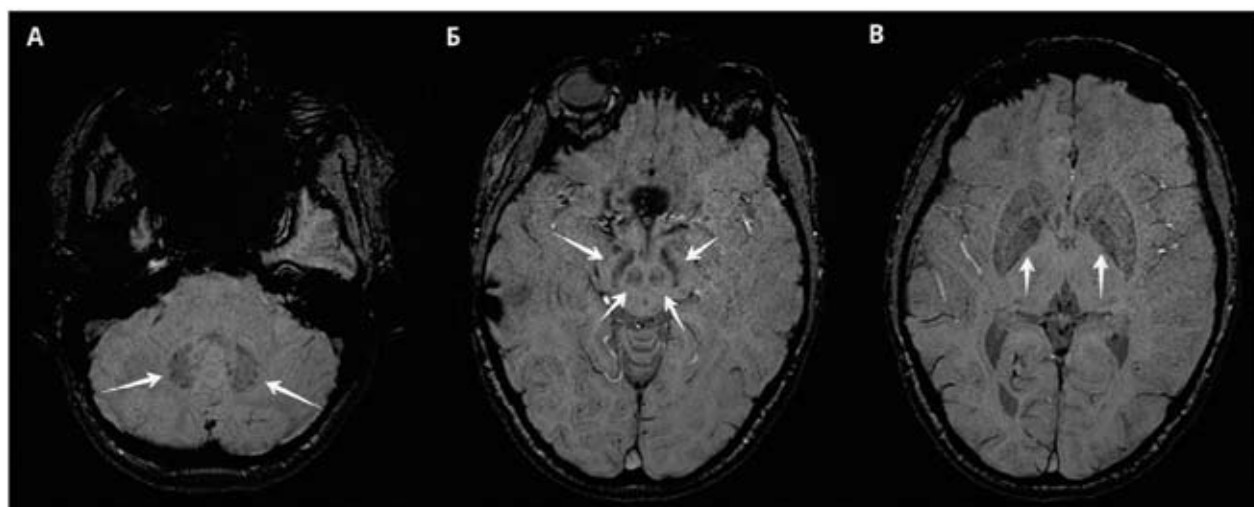


Рис. 5. Визуализация накопления железа в зубчатых ядрах (А); черной субстанции и красных ядрах (Б); скорлупе, бледных шарах и головках хвостатых ядер (В) у пациента с рассеянным склерозом

**Рассеянный склероз.** Повышение концентрации железа при рассеянном склерозе (РС) отмечается преимущественно в сером веществе глубинных отделов головного мозга, чаще всего с симметричным распределением. В белом веществе также встречается отложение железа в периваскулярных пространствах, в местах воспаления, однако в меньшем количестве. По мере прогрессирования заболевания количество отложений увеличивается [67].

Причина отложения железа при РС окончательно не выяснена. Вероятной причиной является воспаление, которое приводит к усилению проницаемости гематоэнцефалического барьера и поступлению макрофагов, богатых железом. Отмечается также aberrantная экспрессия глутаматных рецепторов, натриевых и кальциевых каналов, и каналов кальциевого типа с напряжением, приводящим к накоплению аксонального кальция [68].

При рассеянном склерозе развивается активация микроглии и последующее высвобождение провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода, вызывающих окислительный стресс [69]. Такая воспалительная среда может вызвать чрезмерное разрушение олигодендроцитов и высвобождение дополнительных редокс-ионов железа с дальнейшим усилением окислительного стресса. Микроглия и макрофаги захватывают выделенные ионы  $Fe^{2+}$  (в дальнейшем окисляется до  $Fe^{3+}$  тяжелыми цепями ферритина и аккумулируются легкими цепями), откладываясь на периферии старых очагов, и повышают концентрацию ферритина, что можно увидеть по краю старых очагов с помощью МРТ [70]. В астроглии спинного мозга при РС происходит сверхэкспрессия гем-оксигеназы, что приводит к увеличению отложения митохондриального железа в бляшках. Исследования *in vitro* астроглиальных культур крыс показали, что провоспалительные цитокины (интерлейкин  $1\beta$  и фактор некроза опухоли-альфа) увеличивают экспрессию HO-1 после шести дней инкубации. Повышенная экспрессия HO-1 способствовала секвестрации нетрансферринового железа в митохондриях астроглии, что было подтверждено включением изотопа  $^{55}Fe$  [71].

Нейровизуализационная картина при рассеянном склерозе представлена на рисунке.

Прослеживается накопление железа в проекции не только зубчатых ядер мозжечка, но и в области черной субстанции и красных ядер. Отчетливого депонирования железа в проекции скорлупы не выявляется, однако обращает на себя внимание отчетливое равномерное повышение контрастности в проекции бледных шаров с формированием четкой границы между ними и внутренним краем скорлупы. Головки хвостатых ядер, как и в остальных случаях, характеризуются отсутствием накопления железа.

**Возможности коррекции нарушения обмена железа на примере болезни Паркинсона.** С увеличением количества исследований, подтверждающих участие железа в патогенезе болезни Паркинсона, закономерно все чаще возникает вопрос возможности его хелатирования. Большинство исследований по оценке эффективности того или иного хелатного соединения проведены на животных моделях [72]. Основными требованиями, предъявляемыми к возможному хелату, являются: доступ к определенным участкам головного мозга с избыточной концентрацией железа; дифференциальная специфичность с целью исключения влияния на «здоровые» структуры головного мозга [73]. С этой целью рассмотрены, но не допущены к клиническим исследованиям такие хелаты как дефероксамин, клиохинол, VK-28, M-30, а также растительные полифенолы (флавоноиды).

Среди всех хелатных соединений отдельного внимания заслуживает деферипрон, который способен проникать через гематоэнцефалический барьер и хелатировать свободные ионы железа в тканях мозга [73]. Основным показанием к применению деферипрона является перегрузка железом при переливании крови при  $\beta$ -талассемии. Его применение при данном заболевании приводит к снижению гемосидероза в сердце за счет выведения тканевого железа и передачи его внеклеточному трансферрину.

Ранее было проведено исследование по оценке эффективности терапии болезни Паркинсона с помощью деферипрона в относительно низкой дозе – 30 мг/кг/сутки перорально [74]. У пациентов с ранними стадиями было проведено пилотное исследование с отложенным стартом по оценке влияния деферипрона на течение заболевания. В течение 6 месяцев пациенты получали деферипрон или плацебо, в последующие 12 месяцев деферипрон получали обе группы. Результаты исследования показали снижение «сидероза» компактной части черной субстанции в группе, получавшей деферипрон с начала исследования. По сравнению с группой плацебо уровень сидероза оставался стабильным до завершения исследования (18-й месяц). Через 6 месяцев было отмечено улучшение клинической картины по данным унифицированной шкалы обследования БП (УШОБП) в группе раннего старта по сравнению с группой с отложенным стартом (21,6±8 и 24±6 баллов, соответственно). Более того, через 12 месяцев исследования у пациентов с ранним началом терапии деферипроном сохранялся относительно низкий балл по шкале УШОБП по сравнению с группой с отложенным стартом (21,3±8 и 22,8±6 баллов, соответственно), что показывает наличие модифицирующего эффекта применения деферипрона. Данные результаты были подтверждены недавно проведенным рандомизированным двойным слепым плацебо контролируемым исследованием [75], в котором было показано снижение уровня железа в зубчатом и хвостатом ядре, а также снижение показателей УШОБП и улучшение качества жизни пациентов с БП на фоне применения деферипрона. В обоих исследованиях было показано, что применение деферипрона имеет хороший профиль безопасности, несмотря на необходимость еженедельного контроля клинического анализа крови в течение 6 месяцев для исключения нейтропении, встречающейся у 1-3% получающих указанный препарат.

Данные многообещающие результаты в настоящее время привели к старту второй фазы европейского многоцентрового плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования, целью которого является оценка возможности снижения прогрессирования болезни Паркинсона с помощью введения деферипрона [<http://www.fairpark2.eu/>]. В исследование планируется включить 380 пациентов с вновь диагностированной БП, которые будут разделены на две группы: одна из них будет получать деферипрон в дозе 30 мг/кг/сутки, разделенные на 2 приема, другая – получать плацебо в течение 9 месяцев. С целью оценки возможного модифицирующего влияния деферипрона будет проводиться оценка моторных и немоторных симптомов БП с помощью УШОБП, а также их повседневной активности. Помимо клинической оценки будет проводиться МРТ с R2, QSM, транскраниальная сонография, а также однофотонная эмиссионная компьютерная томография с транспортером дофамина.

Таким образом, существуют веские основания полагать, что нарушение обмена железа в головном мозге может лежать в основе развития и прогрессирования нейродегенеративных заболеваний. Совершенствование методов нативной оценки накопления железа в головном мозге является важным направлением в развитии ранней диагностики нейродегенеративных заболеваний, а также их прогрессирования. В случае успешного завершения исследований, посвященных оценке терапевтической возможности деферипрона при БП, арсенал противопаркинсонических лекарств пополнится принципиально новым препаратом, способным модифицировать течение заболевания.

#### Литература

1. Цветаева, Н.В. Основы регуляции обмена железа / Н.В. Цветаева, А.А. Левина, Ю.И. Мамукова // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2010. – №3. – С. 278 – 283.
2. Ward, R.J. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders / R.J. Ward, F.A. Zucca, J.H. Duyn, et al. // Lancet Neurol. – 2014. – №13(10). – P. 1045 – 1060.

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

3. Lee, P. The IL-6- and lipopolysaccharide-induced transcription of hepcidin in HFE-, transferrin receptor 2-, and beta 2-microglobulin-deficient hepatocytes / P. Lee, H. Peng, T. Gelbart, E. Beutler // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2004. – №101. – P. 9263–9265.
4. Urrutia, P. P. Inflammation alters the expression of DMT1, FPN1 and hepcidin, and it causes iron accumulation in central nervous system cells / P. Urrutia, P. Aguirre, A. Esparza, et al. // *J Neurochem*. – 2013. – №126. – P. 541–549.
5. Farrall, A.J. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease--systematic review and meta-analysis / A.J. Farrall, J.M. Wardlaw // *Neurobiol Aging*. – 2009. – №30. – P. 337–352.
6. Killilea, D.W. Iron accumulation during cellular senescence / D.W. Killilea, S.L. Wong, H.S. Cahaya, et al. // *Ann N Y Acad Sci*. – 2004. – №1019. – C 365–367.
7. Xu, J. Impaired iron status in aging research / J. Xu, Z. Jia, M.D. Knutson, et al. // *Int J Mol Sci*. – 2012. – №13. – P. 2368–2386.
8. Ramos, P. Iron levels in the human brain: a post-mortem study of anatomical region differences and age-related changes / P. Ramos, A. Santos, N.R. Pinto, et al. // *J Trace Elem Med Biol*. – 2014. – №28. – P.13–17.
9. House, E. Aluminium, iron and copper in human brain tissues donated to the Medical Research Council's Cognitive Function and Ageing Study / E. House, M. Esiri, G. Forster, et al. // *Metallomics*. – 2012. №4. – P. 56–65.
10. Bilgic, B. MRI estimates of brain iron concentration in normal aging using quantitative susceptibility mapping / B. Bilgic, A. Pfefferbaum, T. Rohlfing // *Neuroimage*. – 2012. – №59. – P. 2625–35.
11. Zecca, L. L. New melanic pigments in the human brain that accumulate in aging and block environmental toxic metals / Zecca, C. Bellei, P. Costi, et al. // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2008. – №105. – P. 17567–17572.
12. Block, M.L. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms / M.L. Block, L. Zecca, J.S. Hong // *Nat Rev Neurosci*. – 2007. – №8. – P. 57–69.
13. Connor, J.R. Cellular distribution of transferrin, ferritin, and iron in normal and aged human brains / J.R. Connor, S.L. Menzies, S.M. St Martin, E.J. Mufson // *J Neurosci Res*. – 1990. – №27. – P. 595–611.
14. Crichton, R.R. Ward Metal based neurodegeneration: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. 2. / R.R. Crichton, R.J. Chichester // *J Wiley & Sons*. – 2014.
15. Melis, J.P. Oxidative DNA damage and nucleotide excision repair / J.P. Melis, H. van Steeg, M. Luijten // *Antioxid Redox Signal*. – 2013. – №18. – P. 2409–2419.
16. Kwok, J.B. Role of epigenetics in Alzheimer's and Parkinson's disease // *Epigenomics*. – 2010. – №2. – P. 671–682.
17. Perluigi, M. 4-Hydroxy-2-nonenal, a reactive product of lipid peroxidation, and neurodegenerative diseases: a toxic combination illuminated by redox proteomics studies / M. Perluigi, R. Coccia, D.A. Butterfield // *Antioxid Redox Signal*. – 2012. – №17. – P. 1590–1609.
18. Horowitz, M.P. Mitochondrial iron metabolism and its role in neurodegeneration / M.P. Horowitz, J.T. Greenamyre // *J Alzheimers Dis*. – 2010. – №20(suppl 2). – P. 551–568.
19. Paris, I. Dopamine-dependent iron toxicity in cells derived from rat hypothalamus / I. Paris, P. Martinez-Alvarado, S. Córdenas, et al. // *Chem Res Toxicol*. – 2005. – №18. – P. 415–419.
20. Di Monte, D.A. Iron-mediated bioactivation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in glial cultures / D.A. Di Monte, H.M. Schipper, S. Hettis, J.W. Langston // *Glia*. – 1995. – №15. – P. 203–206.
21. Yamamoto, A. Iron (III) induces aggregation of hyperphosphorylated tau and its reduction to iron (II) reverses the aggregation: implications in the formation of neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease / A. Yamamoto, R.W. Shin, K. Hasegawa, et al. // *J Neurochem*. – 2002. – №82. – P. 1137–1147.
22. Ott, M. Mitochondria, oxidative stress and cell death / Ott M., Gogvadze V., Orrenius S., Zhivotovsky B. // *Apoptosis*. – 2007. – №12. – P. 913–922.
23. Dixon, S.J. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death / S.J. Dixon, K.M. Lemberg, M.R. Lamprecht, et al. // *Cell*. – 2012. – №149. – P. 1060–1072.
24. Hirsch, E.C. Iron and aluminum increase in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease: an X-ray microanalysis / E.C. Hirsch, J.P. Brandel, P. Galle, et al. // *J Neurochem*. – 1991. – №56. – P. 446–451.
25. Gruger, A. Does structural neuroimaging reveal a disturbance of iron metabolism in Parkinson's disease? Implications from MRI and TCS studies / A. Gruger, D. Berg // *J Neural Transm*. – 2012. – №119. – P. 1523–1528.
26. Kortekaas, R. Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo / R. Kortekaas, K.L. Leenders, J.C. van Oostrom, et al. // *Ann Neurol*. – 2005. – №57. – P. 176–79.
27. Conde, J.R. Microglia in the aging brain / J.R. Conde, W.J. Streit // *J Neuropathol Exp Neurol*. – 2006. – №65. – P. 199–203.
28. Faucheux, B.A. Expression of lactoferrin receptors is increased in the mesencephalon of patients with Parkinson disease / B.A. Faucheux, N. Nillesse, P. Damier, et al. // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1995. – №92. – P. 9603–9607.
29. Salazar, J. Divalent metal transporter 1 (DMT1) contributes to neurodegeneration in animal models of Parkinson's disease / J. Salazar, N. Mena, S. Hunot, et al. // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2008. – №105. – P. 18578–18583.
30. Mastroberardino, P.G. A novel transferrin/TfR2-mediated mitochondrial iron transport system is disrupted in Parkinson's disease. / P.G. Mastroberardino, E.K. Hoffman, M.P. Horowitz, et al. // *Neurobiol Dis*. – 2009. – №34. – P. 417–431.
31. Guerreiro, R.J. Association of HFE common mutations with Parkinson's disease, Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in a Portuguese cohort / R.J. Guerreiro, J.M. Bras, I. Santana, et al. // *BMC Neurol*. – 2006. – №6. – P. 24.
32. Uversky, V.N. Metal-triggered structural transformations, aggregation, and fibrillation of human alpha-synuclein. A possible molecular link between Parkinson's disease and heavy metal exposure / V.N. Uversky, J. Li, A.L. Fink // *J Biol Chem*. – 2001. – №276. P. 44284–44296.
33. Connor, J.R. A quantitative analysis of iso-ferritins in select regions of aged, parkinsonian, and Alzheimer's diseased brains / J.R. Connor, B.S. Snyder, P. Arosio, D.A. Loeffler, P. LeWitt // *J Neurochem*. – 1995. – №65. – P. 717–724.
34. Castellani, R.J. Sequestration of iron by Lewy bodies in Parkinson's disease / R.J. Castellani, S.L. Siedlak, G. Perry, M.A. Smith // *Acta Neuropathol*. – 2000. – №100. – P. 111–114.
35. Faucheux, B.A. Lack of up-regulation of ferritin is associated with sustained iron regulatory protein-1 binding activity in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease / B.A. Faucheux, M.E. Martin, C. Beaumont, et al. // *J Neurochem*. – 2002. – №83. – P. 320–330.

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

36. Faucheux, B.A. Neuromelanin associated redox-active iron is increased in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease / B.A. Faucheux, M.E. Martin, C. Beaumont, et al. // *J Neurochem.* – 2003. – №86. – P. 1142 – 1148.
37. Langston, J.W. Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure / J.W. Langston, L.S. Forno, J. Tetrad // *Ann Neurol.* – 1999. – №46. – P. 598 – 605.
38. Zhang, W. Neuromelanin activates microglia and induces degeneration of dopaminergic neurons: implications for progression of Parkinson's disease / W. Zhang, K. Phillips, A.R. Wielgus, et al. // *Neurotox Res.* – 2011. – № 19. P. 63 – 72.
39. Lewis, M.M. Higher iron in the red nucleus marks Parkinson's dyskinesia / M.M. Lewis, G. Du, M. Kidacki, et al. // *Neurobiol Aging.* – 2013. – №34. – P. 1497 – 1503.
40. Yu, X. Decreased iron levels in the temporal cortex in postmortem human brains with Parkinson disease / X. Yu, T. Du, N. Song, et al. // *Neurology.* – 2013. – №80. – P. 492 – 495.
41. Olivieri, S. Ceruloplasmin oxidation, a feature of Parkinson's disease CSF, inhibits ferroxidase activity and promotes cellular iron retention / S. Olivieri, A. Conti, S. Iannaccone, et al. // *J Neurosci.* – 2011. – № 31. – P. 18568 – 18577.
42. Boll, M.C. Reduced ferroxidase activity in the cerebrospinal fluid from patients with Parkinson's disease / M.C. Boll, J. Sotelo, E. Otero, et al. // *Neurosci Lett.* 1999; 265:155–58.
43. Hochstrasser, H. Ceruloplasmin gene variations and substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson disease / H. Hochstrasser, P. Bauer, U. Walter, et al. // *Neurology.* – 2004. – №63. – P. 1912 – 1917.
44. Song, N. Ferroportin 1 but not hephaestin contributes to iron accumulation in a cell model of Parkinson's disease / N. Song, J. Wang, H. Jiang, J. Xie // *Free Radic Biol Med.* – 2010. – №48. – P. 332 – 341.
45. Miyake, Y. Dietary intake of metals and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan / Y. Miyake, K. Tanaka, W. Fukushima, et al. // *J Neurol Sci.* – 2011. – №306. – P. 98 – 102.
46. Levenson, C.W. Role of dietary iron restriction in a mouse model of Parkinson's disease / C.W. Levenson, R.G. Cutler, B. Ladenheim, et al. // *Exp Neurol.* – 2004. – №190. – P. 506 – 514.
47. Cho, Z.H. Direct visualization of Parkinson's disease by in vivo human brain imaging using 7.0T magnetic resonance imaging / Z.H. Cho, S.H. Oh, J.M. Kim, et al. // *Mov Disord.* – 2011. – №26. – P. 713 – 718.
48. Martin, W.R. Midbrain iron content in early Parkinson disease: a potential biomarker of disease status / W.R. Martin, M. Wieler, M. Gee // *Neurology.* – 2008. – №70. – P. 1411 – 1417.
49. Boelmans, K. Brain iron deposition fingerprints in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy / K. Boelmans, B. Holst, M. Hackius, et al. // *Mov Disord.* – 2012. – №27. – P. 421 – 427.
50. Sulzer, D. Neuromelanin detection by magnetic resonance imaging (MRI) and its promise as a biomarker for Parkinson's disease / D. Sulzer, C. Cassidy, G. Horga // *NPJ Parkinsons Dis.* – 2018. – №4. – P.11.
51. Tang, M.Y. GRE T2\* – weighted MRI: principles and clinical applications / M.Y. Tang, T.W. Chen, X.M. Zhang et al. // *Biomed Res Int.* – 2014. – № 312142.
52. Shams, S. SWI or T2\*: which MRI sequence to use in the detection of cerebral microbleeds? The Karolinska Imaging Dementia Study / S. Shams, J. Martola, L. Cavallin, et al. // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2015. – №36(6). – P. 1089-1095.
53. Ni, W. Comparison of R2\* measurement methods in the normal brain at 3 Tesla / W. Ni, T. Christen, Z. Zun, G. Zaharchuk, et al. // *Magn Reson Med.* – 2015. – №73(3). – P. 1228 – 1236.
54. Liu, C. Susceptibility-weighted imaging and quantitative susceptibility mapping in the brain / C. Liu, W. Li, K.A. Tong, et al. // *Magn Reson Imaging.* – 2015. – №42(1). – P. 23-41.
55. Wang, R.R. Stability of R2\* and quantitative susceptibility mapping of the brain tissue in a large scale multi-center study / Wang, G. Xie, M. Zhai, et al. // *Sci Rep.* – 2017. – № 7:45261
56. Bouwmans, A.E. Transcranial sonography for the discrimination of idiopathic Parkinson's disease from the atypical parkinsonian syndromes / A.E. Bouwmans, A.M. Vlaar, K. Srulijes, et al. // *Int Rev Neurobiol.* – 2010. – №90. – P.121 – 146.
57. Zecca, L. In vivo detection of iron and Neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage / L. Zecca, D. Berg, T. Arzberger, et al. // *Mov Disord.* – 2005. – № 20. – P. 1278 – 1285.
58. Roberts, B.R. The role of metallobiology and amyloid- $\beta$  peptides in Alzheimer's disease / B.R. Roberts, T.M. Ryan, A.I. Bush, et al. // *J Neurochem.* – 2012. – №120(suppl 1). – P. 149 – 166.
59. Sayre, L.M. In situ oxidative catalysis by neurofibrillary tangles and senile plaques in Alzheimer's disease: a central role for bound transition metals / L.M. Sayre, G. Perry, P.L. Harris, et al. // *J Neurochem.* – 2000. – № 74. – P. 270 – 279.
60. Perry, G. Is oxidative damage the fundamental pathogenic mechanism of Alzheimer's and other neurodegenerative diseases? / G. Perry, A. Nunomura, K. Hirai, et al. // *Free Radic Biol Med.* – 2002. – №33. – P. 1475 – 1479.
61. Altamura, S. Iron toxicity in diseases of aging: Alzheimer's disease, Parkinson's disease and atherosclerosis / S. Altamura, M.U. Muckenthaler // *J Alzheimers Dis.* – 2009. – №16. – P. 879 – 895.
62. Guillemot, J. Implication of the proprotein convertases in iron homeostasis: proprotein convertase 7 sheds human transferrin receptor 1 and furin activates hepcidin / J. Guillemot, M. Canuel, R. Essalmani, et al. // *Hepatology.* – 2013. – №57. – P. 2514 – 2524.
63. Rogers, J.T. An iron-responsive element type II in the 5'-untranslated region of the Alzheimer's amyloid precursor protein transcript / J.T. Rogers, J.D. Randall, C.M. Cahill, et al. // *J Biol Chem.* – 2002. – № 277. – P. 45518 – 45528.
64. Lei, P. Tau deficiency induces parkinsonism with dementia by impairing APP-mediated iron export / P. Lei, S. Ayton, D.I. Finkelstein, et al. // *Nat Med.* – 2012. – №18. – P. 291 – 295.
65. Sparacia, G. Assessment of cerebral microbleeds by susceptibility-weighted imaging in Alzheimer's disease patients: A neuroimaging biomarker of the disease / G. Sparacia, F. Agnello, G. La Tona, et al. // *Neuroradiol J.* – 2017. – №30(4). – P. 330 – 335.
66. Ayton, S. Cerebral quantitative susceptibility mapping predicts amyloid- $\beta$ -related cognitive decline / Ayton S., Fazlollahi A., Bourgeat P // *Brain.* – 2017. – №140(8). – P. 2112 – 2119.
67. Ropele, S. MRI assessment of iron deposition in multiple sclerosis / S. Ropele, W. de Graaf, M. Khalil, et al. // *J Magn Reson Imaging.* – 2011. – №34. – P.13 – 21.
68. Lassmann, H. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis / H. Lassmann, J. van Horssen, D. Mahad // *Nat Rev Neurol.* – 2012. – №8. P. 647 – 656.

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

69. Williams, R. Pathogenic implications of iron accumulation in multiple sclerosis. R. Williams, C. L. Buchheit, N.E. Berman, et al. // *J Neurochem.* – 2012. – №120. – P. 7 – 25.
70. Yao, B. Chronic multiple sclerosis lesions: characterization with high-field-strength MR imaging / B. Yao, F. Bagnato, E. Matsuura, et al. // *Radiology.* – 2012. – № 262. – P. 206 – 215.
71. Mehindate, K. Proinflammatory cytokines promote glial heme oxygenase-1 expression and mitochondrial iron deposition: implications for multiple sclerosis / K. Mehindate, D.J. Sahlas, D. Frankel, et al. // *J Neurochem.* – 2001. – №77. – P. 1386 – 1395.
72. Moreau, C. Iron as a therapeutic target for Parkinson's disease / C. Moreau, J.A. Duce, O. Rascol, et al. // *Mov Disord.* – 2018. – №33(4). – P. 568 – 574.
73. Cabantchik, Z.I. Regional siderosis: a new challenge for iron chelation therapy / Z.I. Cabantchik, A. Munnich, M.B. Youdim, D. Devos // *Front Pharmacol.* – 2013. – № 4. – P. 167.
74. Devos, D. Targeting chelatable iron as a therapeutic modality in Parkinson's disease / D. Devos, C. Moreau, J.C. Devedjian, et al. // *Antioxid Redox. – Signal* 2014. – №21. – P. 195-210.
75. Martin-Bastida, A. Brain iron chelation by deferiprone in a phase 2 randomised double-blinded placebo controlled clinical trial in Parkinson's disease / A. Martin-Bastida, R. Ward, R. Newbould, et al. // *Sci Rep.* – 2017. – №7. – P. 1398.

*DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-68-77*

## НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЭПИЛЕПСИИ У БОЛЬНЫХ С НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ И МЕТАСТАТИЧЕСКИМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Литвиненко И.В., Мартынов Б.В., Прокудин М.Ю., Базилевич С.Н.,  
Дыскин Д.Е., Бушуров С.Е., Мурзаканова Д.А.

*ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург*

**Введение.** Значительное внимание к проблеме опухолей головного мозга обусловлено ростом числа новообразований во всем мире. Частота заболевания опухолями головного мозга растет и составляет 6,9-17,4 на 100 000 населения (Парфенов В.Е., Свистов Д.В., Мартынов Б.В., 2008). Во всем мире смертность для первичных злокачественных опухолей головного мозга составляет ~2,8 для мужчин и 2,0 для женщин на 100,000 (Bondy M.L., et al., 2008). В 30-50 % случаев эпилептические приступы выступают первым клиническим симптомом опухолей головного мозга (Posti J. P., и др., 2015) и в более чем 30% они присоединяются в последующем. Эпилепсия развивается более чем в 95% случаев при нейронально-глиальных опухолях и более чем в 75% при низкозлокачественных глиомах (Kennedy J., Schuele S.U., 2013). Развитие приступов приводит к существенному снижению качества жизни, развитию когнитивных нарушений, травматизации, социальной дезадаптации, стигматизации (Klein M., et al., 2003).

Перспективным является выделение клинических и инструментальных факторов отражающих характер течения заболевания (Прокудин М.Ю., Одинак М.М., Литвиненко И.В., и др., 2018).

**Цель исследования:** установить связь между локализацией опухоли в центральной нервной системе и частотой развития эпилепсии у больных с нейроэпителиальными и метастатическими опухолями головного мозга.

**Материалы и методы.** По дизайну данное исследование представляет собой одноцентровое ретроспективное клиническое исследование. В анализ вошли истории болезни пациентов находящихся на стационарном лечении в клинике нейрохирургии и нервных болезней Военно-медицинской академии за 2014, 2015, 2016 гг. В исследование вошли 254 пациента с новообразованиями головного мозга (146 мужчин, 108 женщин). Среди них больные с нейроэпителиальными опухолями составили 225 (88,6%) человек, с метастатическими опухолями – 29 (11,4%). Средний возраст начала заболевания составил 47,42±16,16 лет.

Критериями включения в исследование являлись: возраст старше, либо соответствует 18 лет; внутримозговые опухоли (глиомы); гистологическая характеристика, соответствующая диффузным астроцитарным и олигодендроглиальным опухолям, другим астроцитарным, нейрональным и смешанным нейронально-глиальным, эмбриональным опухолям головного мозга; метастатические опухоли головного мозга; супратенториальная и субтенториальная локализация в центральной нервной системе. Критериями исключения: возраст младше 18 лет; гистологическая характеристика, соответствующая лимфомам головного мозга, опухолям черепных и спинальных нервов, менингиомам, мезенхимальным опухолям, меланоцитарным, гистиоцитарным, гермиогенным опухолям, опухолям области турецкого седла; опухолям гипофизарной области; наличие оперативного вмешательства по поводу образований центральной нервной системы (головного мозга) в анамнезе; отсутствие гистологического подтверждения диагноза.

**Результаты собственных исследований.** Эпилепсия занимает второе место по частоте встречаемости среди клинических проявлений (48,03%) после головной боли (67,32%). При нейроэпителиальных и метастатических опухолях головного мозга приступы развиваются в 51,11% и 24,14% случаев соответственно. Более того, первым клиническим симптомом заболевания приступы выступали в 41,73% (n=106) случаев, а единственным – в 9,84% (n=25) случаев.

С целью выделения потенциальных факторов риска развития эпилепсии будут рассмотрены такие нейровизуализационные факторы как: локализация опухоли в центральной нервной системе (соответственно доли головного мозга), вовлечение проводящих путей (комиссур), количество вовлеченных долей головного мозга. МРТ головного мозга была выполнена всем 254 больным. Частота развития эпилептических приступов в зависимости от локализации новообразования в центральной нервной системе представлено в таблице 1.

Локализация опухоли в лобной доле головного мозга наблюдалась в 121 из 254 случаев. При этом эпилепсия при поражении лобной доли развивалась у 61 (50,41%) из 121 пациентов. При отсутствии вовлечения лобной доли в патологический процесс эпилепсия развивалась в 45,86% случаев. Достоверных различий ( $p>0,05$ ) получено не было.

Поражение височной доли характеризовалось развитием эпилепсии в 54,95% случаев (61 из 111), при отсутствии вовлечения височной доли эпилепсия развивалась в 42,66% (61 из 143). Получена тенденция ( $p=0,07$ ) к статистически достоверным различиям.

Поражение затылочной доли характеризовалось развитием эпилепсии только лишь в 20,69% случаев, что статистически достоверно отличалось ( $p<0,01$ ) от частоты встречаемости при отсутствии вовлечения затылочной доли.



Таблица 1

Частота встречаемости эпилепсии в зависимости от локализации опухоли в центральной нервной системе.

Доля головного мозга	Наличие эпилепсии		Достоверность различий
	Вовлечена	Не вовлечена	
Лобная доля	50,41% (61/121)	45,86% (61/133)	p>0,05
Височная доля	54,95% (61/111)	42,66% (61/143)	p=0,07
Теменная доля	43,59% (34/78)	50,00% (88/176)	p>0,05
Затылочная доля	20,69% (6/29)	51,56% (116/225)	p<0,01
Парацентральная доля	59,09% (13/22)	46,98% (109/232)	p>0,05
Проводящие пути	18,92% (7/37)	53,00% (115/217)	p<0,001
Задняя черепная ямка	0% (0/14)	50,83% (122/240)	p<0,001

Получены достоверно статистические различия при вовлечении в патологический процесс проводящих путей головного мозга (комиссур) (p<0,001), а также субтенториальной локализации опухоли (p<0,001). В обеих группах вероятность развития эпилепсии снижается.

Таким образом, к факторам снижающим риски развития эпилепсии относится вовлечение в патологический процесс затылочной доли головного мозга, проводящих путей (комиссур) и субтенториальная локализация опухоли. К факторам приводящих к увеличению риска развития эпилепсии является поражение височной доли головного мозга.

Обращает внимание тот факт, что если отсутствует поражение височной и лобной долей головного мозга наблюдается резкое снижение частоты развития эпилепсии (27,45%, n=14). При вовлечении височной доли и отсутствии вовлечения лобной доли эпилепсия развивается в 57,32% (n=47), при поражении лобной доли и отсутствии поражения височной доли – в 51,09%, при вовлечении лобной и височной долей – 48,28% (n=14). Получены достоверно статистические различия (p<0,001).

При поражении одной доли приступы наблюдались в 54,84% случаев (n=85), при вовлечении в патологический процесс двух и более долей головного мозга эпилепсия развивалась у 37,37% (n=37) пациентов. Получены статистически достоверные различия в частоте развития эпилепсии при поражении одной доли и нескольких долей головного мозга (p<0,01).

**Обсуждение полученных результатов.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что эпилепсия является одним из ведущих клинических проявлений нейроэпителиальных и метастатических опухолей головного мозга и развивается в 51,11% и 24,14% случаев соответственно. Более того, в 9,84% случаев эпилептические приступы выступают единственным клиническим проявлением новообразований головного мозга. Высокая частота развития приступов при новообразованиях головного мозга хорошо согласуется с результатами других исследований (Posti J. P., et al., 2015).

Xing Su (2015) с соавторами на основании мета-анализа публикаций выявили связь между локализацией опухоли и риском развития приступов. При глиомах с локализацией опухоли в лобных долях головного мозга, по данным различных авторов, частота приступов колеблется от 31,7% до 85,7%, при височной локализации от 22,6% до 91,7%, при теменной локализации от 18,1% до 100% случаев, при затылочной от 0% до 100%. Итогом послужил вывод, что при лобной локализации опухоли развитие эпилепсии более характерно, чем при затылочной локализации эпилептогенного повреждения. В нашем исследовании показано, что при локализации новообразования в затылочной доли головного мозга, субтенториальном расположении новообразования, а также при вовлечении проводящих путей (комиссур) риски развития эпилепсии снижаются. При вовлечении височной доли головного мозга вероятность развития эпилепсии увеличивается. С. Huang с соавт. (2014) также рассматривают такие факторы, приводящие к развитию приступов как супратенториальная локализация опухоли и вовлечение в патологический процесс височных долей головного мозга.

**Выводы.** Эпилепсия развивается в 51,11% и 24,14% случаев при нейроэпителиальных и метастатических опухолях головного мозга. К нейровизуализационным факторам риска развития эпилепсии относятся поражение височной доли головного мозга. К факторам снижающим риски развития приступов относятся: поражение затылочной доли, отсутствие поражения височной и лобной долей головного мозга, вовлечение в патологический процесс проводящих путей (комиссур) головного мозга, субтенториальная локализация опухоли, вовлечение двух и более долей головного мозга.

### Литература

1. Парфенов В.Е., Свистов Д.В. Сборник лекций по актуальным вопросам нейрохирургии. СПб.: ЭЛБИ-СПб. – 2008. – 456 с.
2. Прокудин М.Ю. Магнитно-резонансная спектроскопия при глиомах головного мозга: биологические маркеры/ М.Ю. Прокудин, М.М. Одинак, И.В. Литвиненко и др.// Научно-практический медицинский рецензируемый журнал Доктор.Ру. – 2018. – № 1 (145). – С. 10 – 15.
3. Bondy M.L. Brain tumor epidemiology: consensus from the brain tumor epidemiology consortium (BTEC)/ Bondy M.L., Scheurer M.E., Malmer B., et al.// Cancer. – 2008. – Vol. 113 (7 Suppl.). – Vol. 1953 – 1968.
4. Huang C. Factors associated with preoperative and postoperative epileptic seizure in patients with cerebral ganglioglioma/ C. Huang, He Li, M. Chen, et al.// Pak. J. Med. Sci. – 2014. – Vol. 30, N. 2. – P. 245 – 249.
5. Kennedy J. Long-term monitoring of brain tumors: when is it necessary?/ J. Kennedy, S.U. Schuele// Epilepsia. – 2013. – Vol. 54, Suppl. 9. – P. 50 – 55.
6. Klein M. Epilepsy in low-grade gliomas: the impact on cognitive function and quality of life/ M. Klein, N.H. Engelberts, H. M. van der Ploeg, et al.// Ann. Neurol. – 2003. – Vol. 54, N. 4. – P. 514 – 520.
7. Posti J. P. Presenting symptoms of glioma in adults/ Posti J. P., Bori M., Kauko T., et al.// Acta. Neurol. Scand. – 2015. – Vol. 131, N. 2. – P. 88 – 93.
8. Xing Su Relationship between tumour location and preoperative seizure incidence in patients with gliomas: a systematic review and meta-analysis/ Xing Su, Hong-Lin Chen, Zhong-Yong Wang, Qing Lan// Epileptic Disord. – 2015. – Vol. 17, N. 4. – P. 397 – 408.

*DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-78-80*

## ТЯЖЕЛЫЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ВНУТРИМОЗГОВОМ КРОВОИЗЛИЯНИИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Лунова И.Е., Полищук Р.В., Сергеев Д.В., Ануфриев П.Л., Гулевская Т.С.,  
Шабалина А.А., Рябинкина Ю.В., Пирадов М.А.

*Научный центр неврологии, Москва*

**Введение.** Внутримозговые кровоизлияния (ВМК) занимают одно из ведущих мест в структуре неотложной неврологии и нейрохирургии по всему миру. В мировой литературе обсуждаются следующие факторы риска развития ВМК: аневризмы, артерио-венозные мальформации (АВМ), артериальная гипертензия, прием пероральных антикоагулянтов, приобретенные или врожденные коагулопатии [1]. Важным аспектом терапии ВМК является профилактика и лечение осложнений основного заболевания. Около 50% летальных исходов в течение первых 7 суток заболевания связаны с развитием этих осложнений. Наиболее распространенными среди них являются пневмония (5.6%), аспирация (2.6%), дыхательная недостаточность/дистресс-синдром (2%), сепсис (1.7%) [2].

**Описание наблюдения.** Пациентка Д., 63 лет, поступила в отделение анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) Научного центра неврологии в плановом порядке.

*Анамнез заболевания.* Длительное время страдает артериальной гипертензией, постоянно принимала гипотензивную терапию. В ноябре 2017 г. вечером развилась интенсивная головная боль и через 30 минут наступила кратковременная утрата сознания. Вызвана бригада СМП. Развились тошнота, многократная рвота, нарушение речи. Во время транспортировки в стационар появилась слабость в правых конечностях. Доставлена в городскую клиническую больницу (ГКБ) города Москвы. На 2-е сутки заболевания, учитывая нарастание дыхательной недостаточности, проведена интубация трахеи, начато проведение ИВЛ.

При проведении КТ головного мозга признаки субарахноидального и вентрикулярного кровоизлияния. Кровоизлияние в левой височной доле объемом 23 мл. Отек головного мозга. Поперечная дислокация. При проведении КТ-ангиографии признаков аневризм, АВМ, стенозов брахиоцефальных артерий не выявлено. На фоне проводимой консервативной терапии по данным КТ наблюдалось уменьшение отека головного мозга и поперечной дислокации. На 10-е сутки заболевания проведена пункционная дилатационная трахеостомия. Через месяц установлена гастростома. За время нахождения пациентки в ГКБ состояние оставалось крайне тяжелым, отмечалось развитие инфекционных осложнений: пролежней, пневмонии, мочевой инфекции. В конце января 2018 года для продолжения лечения госпитализирована в ОАРИТ ФГБНУ НЦН, транспортирована реанимационной бригадой.

*При поступлении:* состояние тяжелое. Кожные покровы бледные, тургор резко снижен, выраженное шелушение кожных покровов. Периферические вены не контурируют, симптом бледного пятна более 5 сек. Отслоение эпителия на стопах, кистях. Вся площадь спины, боковые поверхности кожных покровов справа, слева покрыта корочками подсыхающих пустул. Нарушение целостности кожных покровов по задней поверхности шеи, коже спины, правой ушной раковины с оголением хряща, при пальпации плотный тяж по заднему краю правой грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Дефект кожных покровов в области крестца, трещина кожных покровов в области копчика 3 см. Кожа в области трахеостомы гиперемирована с демаркационным валиком, слизисто-гнойное отделяемое со зловонным запахом. Проявления кандидоза в области паховых складок. Проводится ИВЛ через трахеостомическую трубку, признаки негерметичности манжеты. При аускультации дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах с обеих сторон. Непостоянные сухие свистящие и влажные хрипы во всех легочных полях. Сердечная деятельность ритмичная, тоны приглушены. АД 174/80 мм рт. ст., ЧСС 107 в минуту. Живот мягкий при пальпации, глубокой пальпации недоступен. Границы печени определить невозможно, единичные шумы кишечной перистальтики. Питание через гастростому. Стоит уретральный катетер, моча желтого цвета, мутная.

*Неврологический статус.* Сопор, счет по Шкале комы Глазго – 9 баллов. Лежит с закрытыми глазами, на болевой раздражитель открывает левый глаз. На вопросы не отвечает. Инструкции не выполняет. Менингеального синдрома нет. Анизокория, D=3 мм, S=5 мм. Расходящееся косоглазие за счет OS. Фотореакция снижена слева. Правосторонняя гемиплегия, минимальные движения в левых конечностях. Сухожильные и периостальные рефлекс высокие D>S. Мышечный тонус в левых конечностях повышен по спастическому типу, гипотония в правой руке. Рефлекс Бабинского слева. Чувствительная, координаторная сферы не оценивались из-за тяжести состояния, речевых нарушений.

*Дополнительные методы исследования.* Исследование газового состава капиллярной крови (при поступлении в ОАРИТ): pH 7,457; pCO<sub>2</sub> 27,3 мм рт.ст., pO<sub>2</sub> 142 мм рт. ст. (проводится ИВЛ через трахеостому).

Клинический анализ крови (1-е сутки пребывания в ОАРИТ) выявил анемию средней степени тяжести, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Электролиты плазмы крови (1-е сутки заболевания): калий 3,3 ммоль/л, натрий 142 ммоль/л, осмолярность 288,4 мОсм/л.

Рентгенография органов грудной клетки (1-е сутки заболевания) выявил диффузное снижение легочных полей. На этом фоне в проекции нижних отделов легкого определялись зоны сниженной воздушности легочной ткани по типу «матового стекла», за счет гиповентиляции.

При проведении ЭхоКГ (1-е сутки заболевания) выявлена незначительная концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка. Незначительное количество жидкости в перикаде (менее 100 мл).

Осмотр терапевта: Последствия двусторонней нижнедолевой пневмонии. Артериальная гипертензия 3 степени, риск ССО 4. Гастростома. Трахеостома. Анемия.

Консультация эндокринолога: Сахарный диабет 2 типа.

МРТ головного мозга (9-е сутки пребывания в ОАРИТ): МР-данные соответствуют хроническому кровоизлиянию в левом полушарии большого мозга объемом около 21,7 куб. см, состояние после внутрижелудочкового и субарахноидального кровоизлияния в обоих полушариях большого мозга, вероятнее всего, сосудистого генеза.

Результаты прочих исследований (биохимического анализа крови, клинического анализа мочи, ЭКГ, ЭГДС, УЗИ органов брюшной полости, дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, УЗИ вен нижних конечностей) были в норме.

**Лечение.** Инфузионная, антибактериальная, гипотензивная, сахароснижающая гастропротекторная, бронхолегочная, симптоматическая терапия, ИВЛ, кормление через назогастральный зонд, массаж, ЛФК с инструктором, занятия на велотренажере MotoMed letto2, занятия с логопедом.

**Течение заболевания.** При поступлении в ОАРИТ в связи с наличием интоксикационного синдрома образцы биологических жидкостей взяты для микробиологического исследования и назначена эмпирическая схема противомикробной терапии, которая включала меропенем 3 г/сутки, ванкомицин 2 г/сутки, колистин 6 млн ЕД/сутки. Результаты микробиологического исследования: моча – *Klebsiella pneumoniae* БЛРС (чувствительные к колистину); жидкость трахеобронхиального дерева – *Klebsiella pneumoniae* БЛРС (чувствительные к колистину, амикацину); кровь – роста не обнаружено; отделяемое из раны в области спины – *Candida albicans* (чувствительно к флуконазолу), *Acinetobacter nosocomialis* (чувствительно к Меропенему, Колистину); содержимое канала гастростомы – *Proteus mirabilis* (чувствительно к Меропенему).

После получения результатов бактериологического исследования, схема этиотропной противомикробной терапии скорректирована. На этом фоне отмечена положительная динамика в виде повышения уровня бодрствования до ясного сознания, регресса инфекционных осложнений (пневмонии, пиодермии кожи спины), дисфагии, начато отлучение от ИВЛ и в начале февраля 2018 г. пациентка переведена на самостоятельное дыхание, по газам крови компенсирована. Также отмечена положительная динамика в неврологическом статусе в виде повышения уровня сознания до ясного, появление речевой продукции, появление движений в руках и ногах, регресс дисфагии. Пациентка переведена из ОАРИТ ФГБНУ НЦН в реабилитационный центр.

Таким образом, в описанном клиническом случае улучшение неврологической симптоматики напрямую связано с регрессом инфекционных осложнений.

**Обсуждение.** Представленный клинический случай демонстрирует описанные в литературе инфекционные осложнения при критических состояниях у неврологических пациентов. Установлено, что у пациентов, находящихся на лечении в ОАРИТ, инфекционные осложнения являются важным фактором, влияющим на течение и прогноз основного заболевания. Профилактика, своевременное лечение инфекционных осложнений позволяет улучшить исходы основного заболевания, снизить длительность проведения ИВЛ, а также снизить длительность пребывания пациента в стационаре. Все это обуславливает особое внимание врачей к изучению данной проблемы в неотложной неврологии.

#### Литература

1. Hemphill, J.C. 3<sup>rd</sup>. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage/ J.C. Hemphill 3<sup>rd</sup> [et al.] // Stroke. – 2015. – №7(46). – P. 2032-2060.
2. Lyden, P.D. Safety and tolerability of NXY-059 for acute intracerebral hemorrhage: the CHANT Trial / P.D. Lyden [et al.] // Stroke. – 2007. – №8(38). – P. 2262–2269.

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-81-82

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЭССЕНЦИАЛЬНОГО И ПАРКИНСОНИЧЕСКОГО ВИДОВ ТРЕМОРА

Магжанов Р.В., Ибатуллин Р.А., Давлетова А.И.

*Бакирский государственный медицинский университет,  
Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, г. Уфа*

**Введение.** Тремор является наиболее частой формой двигательных расстройств и представляет собой проявление большого числа заболеваний. Среди всех неврологических нозологий, сопровождающихся дрожанием, самой известной, пожалуй, является болезнь Паркинсона (БП). Вероятно, данное обстоятельство и является причиной гипердиагностики БП при наличии у больного любого вида тремора. В клинической практике врачу наиболее часто приходится проводить дифференциальный диагноз между дрожанием при БП и дрожанием, обусловленным эссенциальным тремором (ЭТ).

ЭТ представляет собой одно из самых частых заболеваний экстрапирамидной системы, ведущим проявлением которого является постурально-кинетический тремор рук и других частей тела. Для БП более характерен тремор покоя [7]. Четкому разграничению БП и ЭТ препятствует ряд причин: отсутствие специфических диагностических признаков, короткий период наблюдения, недостаток клинических и анамнестических данных и др. [5]. Кроме того, встречаются случаи, когда у пациента с БП наблюдается только постуральный тремор или когда постуральный тремор дебютирует задолго до появления тремора покоя и других проявлений (брадикинезия, ригидность) [7]. С целью уточнения этиологии заболевания предлагается клиническая оценка тремора по основным его свойствам [2, 10], среди которых важными являются наличие тремора покоя рук или кинетического тремора, асимметричность, ответ на лекарственные средства и пр.

Практически важным остается вопрос лечения этого синдрома, объединяющего БП и ЭТ в группу наиболее часто дифференцируемых заболеваний. В случае БП в качестве терапии наиболее широко используют препараты леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов и пр. [1]. При ЭТ обычно среди наиболее эффективных указываются клоназепам и  $\beta$ -адреноблокаторы.

**Цель исследования** – оценка возможности дифференциальной диагностики ЭТ и БП по частоте встречаемости основных характеристик дрожания при этих заболеваниях.

**Материалы и методы.** Нами были обследованы направлявшиеся на консультацию к паркинсологу пациенты (50 человек), как с уже установленным диагнозом БП, так и пациенты с подозрением на БП в связи с наличием у них основной жалобы на дрожь в различных частях тела. Клинические проявления были оценены по основным критериям, используемым при дифференциальной диагностике тремора. Учитывались возраст начала, семейный анамнез, влияющие факторы, локализация, симметричность, частота, ответ на лекарственные препараты и наличие постурального или кинетического типов дрожания рук (табл. 1).

Таблица 1.

*Клиническая характеристика тремора в исследуемых группах*

Клинические признаки	Болезнь Паркинсона	Эссенциальный тремор
Возраст начала тремора	61,3±10,1	49,1±19,2
Положительный семейный анамнез*	13,7%	50%
Тремор по типу сгибания-разгибания пальцев рук	86,2%	75%
Факторы, влияющие на тремор		
- Покой	Усиление (65,5%)	Ослабление (80%)
- Действие*	Ослабление (51,7%)	Усиление (95,5%)
- Умственная концентрация*	Ослабление (60%)	Не влияет (85%)
- Ходьба*	Усиление (68,9%)	Ослабление (76,2%)
- Алкоголь*	Не влияет (37,5%)	Ослабление (100%)
Наличие постурального тремора	41,3%	60%
Наличие тремора покоя*	68,9%	20%
Наличие кинетического тремора*	48,3%	75%
Асимметричность тремора конечностей*	100%	75%
Наличие тремора другой локализации	20,7% (подбородок)	45% (подбородок, голова)
Ответ на лекарственные препараты среди пациентов, принимавших их*	86,2% (на дофаминергические препараты)	47,6% (на клоназепам)

\*-  $p < 0,01$

Пациенты были разделены на две группы: больные с установленными диагнозами «болезнь Паркинсона» (29 человек) и «эссенциальный тремор» (21 человек). Статистическая обработка проводилась с использованием стандартного пакета анализа данных MS Excel с вычислением средних величин, средней ошибки, квадратичного отклонения и коэффициента достоверности.

**Результаты и обсуждение.** Классический тремор покоя, согласно диагностическим критериям [9], был отмечен у 20 пациентов (68,9%) с установленным ранее диагнозом БП, либо с диагностированной впервые БП. Наиболее частыми признаками паркинсонического дрожания, в отличие от ЭТ ( $p < 0,01$ ), оказались критерии, характеризующие асимметричность тремора конечностей (100%) и эффективность дофаминергических средств (86,2%). В то время как для ЭТ, в отличие от паркинсонического дрожания, наиболее характерными ( $p < 0,01$ ) оказались факторы ослабления при приеме алкоголя (100%), усиления при осуществлении действия (95,5%) и отсутствия влияния умственной концентрации (85%). Реже встречающимися, но также достигшими статистической разницы оказались не менее важные признаки дрожания (табл.1): положительный семейный анамнез (50% у больных ЭТ и 13,7% с БП), фактор влияния ходьбы на выраженность тремора (усиление – 68,9% при БП, ослабление – 76,2% при ЭТ) и наличие кинетического дрожания (75% – при ЭТ, 48,3% – при БП).

Противопаркинсонические препараты по своему влиянию на выраженность дрожания при БП были эффективны более чем в 85% случаев. Среди пациентов с ЭТ при приеме Клоназепама улучшение отмечали 10 человек из 21 (47,6%); при приеме  $\beta$ -адреноблокаторов было отмечено уменьшение тремора у двух принимающих его пациентов.

Одним из самых действенных препаратов в лечении тремора при БП называется прамипексол [4]. По данным О.С. Левина и соавт. [3], при применении прамипексола выраженность тремора покоя уменьшилась по сравнению с исходным уровнем в среднем на 54%, а постурального – на 50%. Прамипексол как и другие агонисты дофаминовых рецепторов [6] могут использоваться как в режиме монотерапии на начальных стадиях БП, так и в комбинации с другими противопаркинсоническими препаратами на более поздних этапах.

Помимо агонистов дофаминовых рецепторов в лечении БП, а также для дифференциальной диагностики между БП и ЭТ применяются препараты леводопы. В случаях, представляющих особые затруднения, помощь в окончательной постановке диагноза может оказать леводопа-тест [8]. Его суть состоит в приеме 250 мг леводопы в сутки в течение 4-5 дней, после чего оценивается степень уменьшения выраженности моторных нарушений.

**Выводы.** 1) Таким образом, важно подчеркнуть следующее, что наличие других вариантов дрожания, помимо тремора покоя, совсем не исключает БП. В обследованной выборке больных БП у 68,9% пациентов имелся классический тремора покоя, у 48,3% – кинетический вариант тремора и у 41,3% – постуральный тремор.

2) В случаях отсутствия типичного варианта тремора покоя и с целью уточнения этиологической принадлежности синдрома (БП или ЭТ) требуется оценка целого комплекса симптомов, характеризующих дрожание. Особенные затруднения может вызывать дифференциальная диагностика тремора между БП и ЭТ при сомнительных проявлениях главного клинического маркера БП – брадикинезии.

3) Дополнительную помощь в дифференциальной диагностике данных нозологий может оказать положительный эффект при приеме препаратов леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов в случае болезни Паркинсона и клоназепама и  $\beta$ -адреноблокаторов – при эссенциальном треморе. В нашем исследовании положительный эффект при приеме противопаркинсонических препаратов наблюдался у 86,2% больных БП; и у 47,6% пациентов отмечено уменьшение дрожания при приеме клоназепама в случае эссенциального тремора.

#### Литература

1. Иванова, Е.О. Тремор: патогенез, особенности клинической картины и лечение / Е.О. Иванова, И.А. Иванова-Смоленская, С.Н. Иллариошкин // Неврологический журнал. – 2013. – № 5. – С. 4-12.
2. Иллариошкин, С.Н. Дрожательные гиперкинезы. Руководство для врачей / С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская. – Москва: Атмосфера. – 2011. – 360 с.
3. Влияние агониста дофаминовых рецепторов прамипексола (Мирапекса) на тремор, аффективные нарушения и качество жизни у больных с болезнью Паркинсона / Левин О.С. [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. – №2. – С.39-44.
4. Левин, О.С. Тремор при болезни Паркинсона: особенности феноменологии и лечения / О.С.Левин, В.К. Датиева // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2014. - № 3. – С.14-19.
5. Обухова, А. В. Паркинсонизм на специализированном амбулаторном приеме / А. В. Обухова, Д. В. Артемьев // Неврологический журнал. – 2009. – Т. 14, № 6. – С. 48-54.
6. Пилипович, А.А. Эффективность Пронорана у пациентов с болезнью Паркинсона / А.А. Пилипович // Consilium Medicum. – 2014. – 09. – С.5-10
7. Bhidayasiri, R. Differential diagnosis of common tremor syndromes / R. Bhidayasiri // Postgraduate Medical Journal. – 2005. -Vol. 81. - P. 756–762.
8. The levodopa test in Parkinson's disease / D.F.D'Costa // Age Ageing. – 1995. – 24(3). – P.210-212.
9. Gibb, W.R. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease / W.R.Gibb, A.J.Lees // JNeurol-NeurosurgPsychiatry. – 1988. – 51(6). – P.745–752.
10. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease /AJ Hughes[et al] // ArchNeurol. – 1993.-Vol.50, No. 2.– P.140-148.

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-83-84

## НЕКОТОРЫЕ ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В КЛИНИЧЕСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

Михайленко А.А., Гусева Н.А., Аношина Е.А.

*ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург*

Топическая диагностика нервных болезней – совокупность приемов распознавания локализации патологического очага в нервной системе. Широко распространено и достаточно обосновано суждение о том, что именно в неврологии наиболее глубоко и всесторонне разработаны и исследованы вопросы топической диагностики заболеваний и травм нервной системы.

Х.Г. Ходос (1974) оптимистично констатировал: «В спинном мозге обычно удается уверенно определить пораженный сегмент. В области мозгового ствола топический диагноз нередко ставится с точностью до нескольких миллиметров. Во многих других отделах нервной системы также удается точно диагностировать место поражения» (с. 174) [5]. А далее следовал принципиального характера комментарий. Во-первых, топическая диагностика – это распознавание местонахождения патологического очага, а не центра физиологической функции: «Это две разные проблемы, хотя и близкие одна другой». Высказанное суждение находит подтверждение в убедительной иллюстрации, свидетельствующей о системной организации мозговых функций, о сложности внутрислоушарных и межполушарных взаимоотношений, – в предлагаемой схеме межполушарного взаимодействия на последовательных этапах обработки речевой информации [6]. Восприятие речи («схватывание глобального (общего) смысла») осуществляется постцентрными отделами правого полушария. Заднелобные отделы левого полушария выделяют «скелет» речи (предикаты). Постцентрные отделы левого полушария «обшивают скелет» конкретными значениями. В префронтальных отделах слева происходит выделение обобщенного смысла полученного высказывания, а в префронтальных отделах справа – оценка личностного смысла сообщения.

В вопросе узкой локализации мозговых функций остроумен был М. Критчли (1974): значительно ограничивать локализацию, в частности, творческого мышления равносильно признанию местом локализации жизни у Ахиллеса пятю, так как ее повреждение грозило смертью [1].

Во-вторых, возможности топической диагностики постепенно расширяются, углубляются, уточняются и дополняются, в том числе и потому, что привлекаются разнообразные вспомогательные диагностические методы.

Однако история изучения и внедрения в клиническую практику критериев топической диагностики изобилует энергичными и яростными дискуссиями о диагностической роли таких критериев, симптомов, синдромов. Возможно, одной из причин их возникновения было недопонимание приведенных выше принципиальных научных постулатов.

(Сколько было сломано копий при определении диагностической значимости таких клинических феноменов, как патологические рефлексы, варианты чувствительных расстройств, экстрапирамидная симптоматика).

Ярким примером подобного рода дискуссии может служить эпизод с изучением П. Мари морфологических препаратов наблюдения П. Брока, послужившего ему основанием для локализации центра моторной афазии в заднем отделе нижней лобной извилины слева. Далее будет установлено, что это правомерно только для правой, а у леворуких аналогичный центр располагается в правом полушарии. Еще позже будет открыт синдром перекрестной афазии у правой, который до настоящего времени не имеет всестороннего патогенетического обоснования.

П. Мари установил, что в случае Брока патология выходила за пределы левой третьей лобной извилины. Кроме того, он сообщал о своих наблюдениях случаев моторной афазии, когда в зоне Брока вовсе отсутствовали патологические изменения. На этом основании П. Мари отвергал сопряжение зоны Брока с клиническими проявлениями моторной афазии. Аналогичной точки зрения придерживались F. Moutier, E. Niessl von Mayendorf и др [4].

И.М. Тонконогий сообщал о значительной группе литературных наблюдений разных авторов, когда при поражении задних отделов третьей лобной извилины доминантного полушария моторная афазия не выявлялась либо носила скоропреходящий характер [4].

П. Мари пришел к выводу о наличии единой афазии при различных локализациях патологического очага (в значительно расширенной им зоне Вернике) и отрицанию роли зоны Брока для реализации речевой функции. Эта позиция вызвала резкие возражения.

Отсутствие моторной афазии при поражении речевого центра исследователи объяснили возможностью активного функционирования рядом расположенных речевых полей для компенсации афатических расстройств (нижние отделы центральных извилин, островков и др.)

W. Penfield, L. Roberts (1959) находили сходными нарушения речи при электрическом раздражении в задне-нижне-лобной, задне-височно-теменной, задне-верхне-лобной областях доминантного полушария [4]. Сходство симптомов при различных вариантах и формах афазии объясняют тем, что речь – «единая функциональная система с тесной взаимозаменяемостью в деятельности ее отдельных сторон» (с. 222). Однако, И.М. Тонконогий (1968) настаивал: тщательный, обстоятельный и полноценный клинический анализ афазии позволяет выявлять, наряду с общеафатическими признаками, индивидуальные симптомы, характерные для каждого конкретного варианта моторной (сенсорной) афазии. Автор был убежден, что возможность изолированного поражения задних

отделов нижней лобной извилины без развития афазии или с проходящей афазией не может служить достаточным основанием для отрицания роли области в деятельности речевой функциональной системы.

В наши дни, когда в повседневную клиническую практику широко внедрены методы нейровизуализации, нередко обнаруживается несоответствие между клиническим представлением о локализации патологического очага и результатами нейровизуализационного исследования. Иногда специалисты, которые по мнению известного невролога П. Дууса детальному клиническому осмотру предпочитают рассматривание «картинок» [3], обнаруживаемое несоответствие неправомерно трактуют как аргумент о несостоятельности клинического метода топической диагностики.

Во-первых, следует иметь в виду, что отсутствие макроскопических изменений в левой нижней лобной извилине не исключает достаточно частого выявления гистологическим методом в области Брока средней и грубой степени выраженности патологических изменений. Во-вторых, необходимо четко представлять используемый вариант топической диагностики – «студенческий», излагаемый в учебных пособиях, или вариант, который используют опытные специалисты. В частности, сегодня принято в рамках моторной афазии выделять такие формы, как афферентная (поражение верхних отделов теменной доли доминантного полушария), эфферентная (поражение зоны Брока), динамическая, транскортикальная (патология лобной доли), субкортикальная и др. Исключительно важно, что клиническая характеристика каждого варианта (со свойственным ему индивидуальным местонахождением) имеет ряд достаточно специфических признаков, позволяющих проводить их дифференциальную диагностику.

Сходные данные об участии речевых полей, соседних с пораженной речевой областью, в компенсации нарушений речи имеет место и в наблюдениях сенсорной афазии.

Не менее ярким примером в рамках рассматриваемой проблемы является дифференцированный анализ патологических вариантов апраксии [2].

Принято считать, что в левой нижней теменной доле располагается центр праксии. Однако, это достаточно поверхностное («студенческое») представление.

Установлено, что сложные, целенаправленные, выработанные в процессе онтогенеза моторные акты (праксии) формируются и реализуются при сохранности и нормальном функционировании: а) кинестетической (афферентной) основы движения; б) кинетической (эфферентной) основы движения; в) зрительно-пространственной ориентации движений; г) программирования движений.

Кинестетической компонент движения нарушается при поражении полей 6, 8, 44; нарушение в системе пространственных координат – при поражении нижней теменной доли; поражение полюса лобной доли влечет утрату программы действия (утрачивается «модель потребного будущего»). Каждый вариант нарушения праксиса имеет определенный клинический эквивалент. Таким образом, понятие центра праксии «расплывается» от полюса лобной доли до затылочной.

Таким образом, сопряжение клинических проявлений экспрессивной речи с зоной Брока, а праксиса с нижней теменной долей – это первый этап приблизительной локализации патологического очага. Далее следует дифференцировать и устанавливать вариант афазии или апраксии, которому соответствуют в полной мере клинические проявления.

Следовательно, углубление и уточнение разных аспектов топической диагностики в неврологии определяется в том числе более дифференцированным использованием диагностических критериев нарушения определенной грани физиологической функции, для каждого конкретного варианта. Это послужит адекватной трактовке периодически возникающих расхождений между клиническими представлениями о локализации патологического очага и результатами дополнительных методов диагностики, в частности, нейровизуализационными результатами исследования. Результаты дополнительных диагностических методов не отвергают и не дискредитируют клинический метод топической диагностики, а позволяет его уточнять, дополнять и совершенствовать.

#### Литература

1. Критчли, М. Афазиология. Пер. с англ. М. Критчли. – М: Медицина, 1974.-232 с.
2. Лурия, А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. / А.Р. Лурия. – СПб: «Питер», 2008. – 624с.
3. Макарова, В.А. И.Я. Раздольский / В.А. Макарова, А.Ю. Макаров, С.А. Громов. – СПб: изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2012. – 45 с.
4. Тонконогий, И.М. Инсульт и афазия / И.М. Тонконогий. – Л: Медицина, 1968. – 268с.
5. Ходос, Х.Г. Нервные болезни / Х.Г. Ходос. – М: Медицина, 1974. – 511с.
6. Цветкова, Л.С. Речь и правое полушарие головного мозга: афазия, аномия / Л.С. Цветкова, А.В. Цветков // Теор. и практ. обществ. развития. – 2014. – №3. – С. 70-74.

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-85-86



## ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ, СРОКОВ РАЗВИТИЯ, КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ НА ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПРИ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ

Мусин Р.С., Макарова Ю.И., Ахатова З.А., Стулин И.Д.

*МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва*

Заболеваемость инсультом составляет 2,5-3 случая на 1000 населения в год, смертность – 1 случай на 1000 населения в год. Большое значение имеет эффективная, действенная и быстрая диагностика инсульта и переходящего нарушения мозгового кровообращения. Установление конкретного типа и причины инсульта требуют применения методов визуализации и традиционных клинических обследований, так как это влияет на выбор лечения [1].

КТ (компьютерная томография) может показать или не показать четкий очаг ишемии, но отсутствие изменений на томограмме еще не означает, что у больного нет инсульта. В 80% случаев КТ мозга обнаруживает зону пониженной плотности, клинически соответствующую инфаркту мозга, в течение первых же суток после начала заболевания и соответственно в 20% случаев не визуализирует зону инфаркта мозга [2].

По данным Ворлоу касательно МРТ, на обычных T1- и T2-взвешенных изображениях большие инфаркты видны уже в пределах 6 часов. ДВИ (диффузионно-взвешенные изображения) может выявить отклонение в пределах нескольких минут от начала инсульта. Что касается пациентов, у которых эти изменения выявляются позже, то приблизительно у 15% из них эти изменения выявляются в пределах 8 ч., у 90% – в пределах 24 ч. [3].

Наличие ложно-отрицательных результатов КТ и МРТ в режиме ДВИ при первичной диагностике инсульта широко представлено в литературе многими исследователями. Среди пациентов, поступающих в неврологические отделения с подозрением на ОНМК, до 38% пациентов не имеют подтверждения наличия ишемического очага ни как по данным КТ, так и по данным МРТ [4], но 11,1% пациентов с первично-негативными сканами МРТ имеют на следующий день ишемические очаги по данным МРТ [5]. По данным некоторых авторов, через 90 дней уже у трети пациентов с первично-негативными МРТ-сканами выявляются ишемические очаги при нейровизуализации [6].

Аналогично, у 11,5% пациентов с первично-негативными КТ-сканами через сутки выявляются ишемические очаги при проведении повторного МРТ [7].

Интересным представляется исследование соотношения оценки тяжести состояния при поступлении по унифицированным шкалам с прогнозом развития ишемических изменений на нативных снимках. Так, по данным исследования 2016 года, шкала NIHSS может быть предиктором наличия ДВИ-изменений на МРТ [8].

Таким образом, мы можем сделать вывод, что в настоящее время в науке отсутствуют единые данные о влиянии локализации и сроков развития ишемических очагов, клинической симптоматики ОНМК на выявляемость ишемического инсульта. Также интересным является вопрос о влиянии уровня глюкозы, МНО, фибриногена, наличия мерцательной аритмии и стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий, пола пациента на выявляемость очага ишемии.

**Материалы и методы.** На базе неврологического отделения ГБ №40 ретроспективно было проанализировано 100 историй болезни пациентов с диагнозом ОНМК по ишемическому типу за период 2015 года. Пациенты распределялись по возрасту от 35 до 85 лет. В разборе участвовали истории болезней 64 женщин и 36 мужчин.

Всем пациентам с подозрением на ОНМК при поступлении проводилось первично нейровизуализационное исследование. По срокам проведения первичного КТ-головного мозга пациенты делились на три группы: с проведенной нейровизуализацией в течение первых 12 часов от момента возникновения клинической симптоматики, а также в течение суток и более суток от момента инициации клинической картины. В течение всего срока госпитализации 54 пациентам из 100 проводилась повторная нейровизуализация головного мозга с целью уточнения диагноза ОНМК.

Все пациенты были разделены на две группы: нейровизуализационно-позитивные (в дальнейшем позитивные – 51 случай) и нейровизуализационно-негативные (в дальнейшем негативные – 49 случаев) в зависимости от обнаружения очага ОНМК на нейровизуализационных снимках.

Первичное нейровизуализационное исследование среди негативной группы пациентов в 21 случае наблюдения проводилось в сроки 12 часов от момента начала клинической симптоматики, а также в пределах суток у 10 пациентов. У 18 пациентов среди негативной группы первичное нейровизуализационное исследование проводилось в сроки, превышающие 24 часа от момента начала клинической симптоматики.

У 13 пациентов среди негативной группы помимо первичного КТ при поступлении проводилось МРТ головного мозга в более отдаленные сроки, не выявившее очага ОНМК.

**Результаты.** Все случаи ОНМК включали 56 полушарных и 44 стволовых инсульта. Среди негативных случаев ОНМК преобладали стволовые инсульты (30 случаев против 19 полушарных).

Распределение негативной группы по полу включало 41 женщину и 8 мужчин.

Всего из 100 случаев повышение глюкозы свыше 6,5 ммоль/л выявлялось у 38 пациентов, причем в обеих группах (негативной и позитивной) определялось одинаковое количество случаев – 19. Повышение глюкозы свыше 10 ммоль/л чаще выявлялось в позитивной группе – в 7 случаев среди позитивных пациентов против 1 случая среди негативных.

Повышение фибриногена свыше 5,15 г/л (целевые значения лаборатории) достоверно не различалось среди групп (9 случаев среди позитивных и 8 случаев среди негативных пациентов).

Повышение МНО было зарегистрировано только у 2 пациентов (значения МНО составляли 1,35 и 1,64) из 100 обследуемых и были связаны с приемом пероральных антикоагулянтов.

Случаи наличия фибрилляции предсердий в анамнезе (как пароксизмальной, так и постоянной форм) были выявлены у 13 позитивных пациентов и 9 негативных.

Во всем исследовании преобладали пациенты с баллами по NIHSS менее 10 (43 позитивных и 46 негативных случаев), количество баллов больше либо равно 10 выявлялось у 8 позитивных и 3 негативных пациентов.

Атеросклероз брахиоцефальных артерий приводил к окклюзионным поражениям в 4 случаях среди позитивной группы и ни разу не встречался среди негативной. Гемодинамически значимый атеросклероз с поражением более 70% от просвета сосуда выявлялся чаще среди позитивной группы (в 6 случаях против 2 случаев из негативной). Гемодинамически незначимый атеросклероз БЦА имел равное соотношение в позитивной и негативной группах – в 33 и 34 случаях соответственно. Отсутствие атеросклеротического поражения БЦА чаще встречалось в негативной группе (в 13 случаях против 6 случаев из негативной группы).

**Обсуждение.** По данным нашего исследования удалось установить, что негативные случаи ОНМК чаще встречаются среди женщин, имеют стволую локализацию, сопряжены с более низкими баллами по NIHSS и более низким уровнем глюкозы при поступлении в стационар. Наши сведения оказались сопоставимы со сведениями в мировой литературе по данным параметрам, однако, мы получили 49% негативных случаев ОНМК при ретроспективном анализе 100 историй болезней. Возможно, это связано с гипердиагностикой инсульта в вертебро-базиллярном бассейне при наличии только вестибуло-атакического синдрома при поступлении в стационар.

Негативные случаи инсульта по нашим данным не имеют корреляции с наличием стенозирующего и окклюдующего атеросклероза БЦА и мерцательной аритмией в анамнезе.

#### Литература

1. Стулин И.Д., Мусин Р.С. Инсульт с точки зрения доказательной медицины. //Качественная клиническая практика. – 2003.- №4. – С. 100-118.
2. Гомбоева Н.А. Нейровизуализация инфаркта мозга в клинической практике // Вестник бурятского медицинского университета. – 2014. – №12. – С. 129-133.
3. Ворлоу Ч.П., Деннис М.С., ванн Гейн Ж., Ханкий Г.Ж. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных.//СПБ.: Политехника, 1998. – С.153-154.
4. Quenardelle V1, Lauer-Ober V, Zinchenko I, Bataillard M, Rouyer O, Beaujeux R, Pop R, Meyer N, Delplanq H, Kremer S, Marescaux C, Gény B, Wolff V. Mimics in a Stroke Care Pathway Based on MRI. *Cerebrovasc Dis.* 2016; 42(3-4):205-217. [PubMed].
5. Hotter B1, Kufner A, Malzahn U, Hohenhaus M, Jungehülsing GJ, Fiebach JB. Validity of negative high-resolution diffusion-weighted imaging in transient acute cerebrovascular events. *Stroke.* 2013; 44(9): 2598-2605. [PubMed].
6. Moreau F1, Modi J, Almekhlafi M, Bal S, Goyal M, Hill MD, Coutts SB. Early magnetic resonance imaging in transient ischemic attack and minor stroke: do it or lose. *Stroke.* 2013;44 (3):671-674. [PubMed].
7. Hammoud K1, Lanfranchi M2, Li SX3, Mehan WA4. What is the diagnostic value of head MRI after negative head CT in ED patients presenting with symptoms atypical of stroke? *Emerg Radiol.*2016;23(4):339-345. [PubMed].
8. Yaghi S1, Herber C2, Willey JZ2, Andrews HF2, Boehme AK2, Marshall RS2, Lazar RM2, Boden-Albala B3. Itemized NIHSS subsets predict positive MRI strokes in patients with mild deficits. *J Neurol Sci.* 2015;358(1-2): 221-226. [PubMed].

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-87-88

## ОСОБЕННОСТИ И ТИПЫ ВЕГЕТАТИВНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРИ НЕЙРОРЕФЛЕКТОРНЫХ СИНКОПАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЯХ

Наумов К.М.<sup>1</sup>, Золотарева Н.А.<sup>2</sup>, Глуховской Д.В.<sup>1</sup>, Чепчерук О.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ВмедА им. С.М. Кирова,

<sup>2</sup>Филиал №5 442 ВКГ, Санкт-Петербург

**Введение.** Проблема уточнения патогенеза синкопальных состояний в общем и нейрорефлекторных синкопальных состояний в частности является актуальной проблемой на стыке неврологии и внутренних болезней. В настоящее время, даже после обследования, проведенного в условиях стационара, примерно в 50 % случаев причина синкопального состояния остается неясной [1]. Уточнение причин развития синкопального состояния является принципиальным с точки зрения определения тактики дальнейшего лечения и обследования, которые могут ограничивать пациента в некоторых видах работ и активности. Особенно это важно для пациентов перенесших т.н. экстремальные синкопальные состояния, которые возникают у соматически здоровых лиц и являются следствием воздействия на человека экстремальных условий, превышающих пределы физиологических возможностей конкретного индивидуума. Наиболее часто такие синкопальные состояния развиваются по типу вазовагальных и ситуационных нейрорефлекторных синкопов (классификация синкопальных состояний по этиологии, рекомендуемое экспертами ESC (2018) [1]. Достоверным признаком нейрорефлекторного синкопа является развитие потери сознания на фоне артериальной гипотонии, изолированно или в сочетании с брадикардией во время ортостатической пробы. Проблема усугубляется тем, что у большинства больных (по нашим данным около 80 %) с жалобами на приступы потери сознания во время ортостатической пробы обморока не развивается. Таким образом, проблема верификации предрасполагающих факторов, характерных для больных с нейрорефлекторными синкопальными состояниями является актуальной для современной неврологии. С этой целью активно изучаются особенности вегетативного обеспечения ортостатического положения. Одним из немногих методов, позволяющих оценить и объективизировать состояние является метод исследования вариабельности ритма сердца (ВРС) со спектральным анализом (САРС). Для получения объективных данных используются т.н. провокационные тесты, позволяющие смоделировать условия возникновения синкопального состояния, в первую очередь активная и пассивная ортостатические пробы.

**Материалы и методы:** для реализации целей и задач настоящего исследования на базе клиники нервных болезней Военно-медицинской академии были, были проанализированы записи ВРС и САРС 105 пациентов в возрасте от 17 до 45 лет, имеющих в анамнезе достоверные эпизоды нейрорефлекторных синкопов. Критериями исключения больных из исследования являлись: наличие в анамнезе гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, нарушений мозгового кровообращения, а так же заболеваний и состояний, которые могут быть причиной развития синкопального состояния. Группу контроля составили 54 «условно здоровых лиц» той же возрастной группы. Из анализа исключались пациенты с кардиоингибиторными синкопами.

Оценка вегетативного обеспечения производилась с помощью кардиоваскулярных тестов: проба Вальсальвы, проба с глубоким дыханием, активная ортостатическая проба, исследование вызванных кожных вегетативных потенциалов, исследование вариабельности сердечного ритма методами анализа временных последовательностей и частотных диапазонов (на основании спектрального анализа ритма сердца).

**Результаты.** Выявлено три варианта течения обморока: 1) вазовагальный с быстрым развитием, 2) вазовагальный с медленным развитием и 3) вазодепрессорный. При первом варианте наблюдалось быстрое, в течение одной – двух секунд, развитие брадикардии и гипотонии. На ритмограмме это проявлялось скачкообразным увеличением длительности RR-интервала. В этот же момент регистрировалась гипотония. При анализе спектрограмм постсинкопального периода выявлено практически полное отсутствие пиков в медленноволновом диапазоне и наличие, как правило, одного высокоамплитудного пика в высокочастотном диапазоне, что свидетельствует об активации парасимпатического и депрессии симпатического отделов вегетативной нервной системы.

По данным САРС во время стояния в предсинкопальный период наблюдалось резкое значительное снижение спектральных мощностей (ТР) по всем диапазонам, сочетавшееся со снижением всех показателей ВРС и наличием синдрома постуральной тахикардии, которые свидетельствовали о выраженном напряжении механизмов регуляции сердечного ритма. В фоновом исследовании, записанном в положении лежа, у таких больных, как правило, наблюдалось увеличение показателей ВРС, в том числе и общей спектральной мощности (ТР), а также наличие множества пиков по всем диапазонам спектра (VLF, LF и HF) по сравнению со здоровыми людьми. Это может свидетельствовать о наличии выраженного дисбаланса и избыточных колебаний активности симпатических и парасимпатических надсегментарных центров вегетативной регуляции.

При втором варианте наблюдалось постепенное, длительностью до ста секунд, снижение ЧСС и АД во время ортостатической пробы. Поэтому он был назван вазовагальным обмороком с медленным развитием. При этом варианте синкопа, в отличие от первого, на фоне снижения значений показателя общей мощности (ТР) отмечалось преобладание модулирующих влияний в высокочастотном диапазоне (HF), более низкие по сравнению с записью в положении лежа, на фоне сохраняющихся симпатических модулирующих влияний (LF диапазон спектра), но снижающихся в большей степени при принятии вертикального положения и определяющих уменьшение

значений коэффициента LF/HF, что свидетельствует о сохранении симпатических модулирующих влияний, хотя и недостаточных для предотвращения обморока. Обращает на себя внимание, что во время ортостатического положения нет такого выраженного напряжения механизмов вегетативной регуляции, как это наблюдается при первом варианте.

Третий вариант развития обморока характеризуется только снижением артериального давления без снижения ЧСС, что свидетельствует о преимущественной вазодилатации без сопутствующего ингибирования сердечной деятельности. Этот вариант был обозначен как вазодепрессорный. При данном варианте развития обморока при рассмотрении спектрограмм, полученных во время ортостатической пробы, наблюдался недостаточный прирост амплитуды и мощности волновых пиков в низкочастотном (LF) диапазоне, сочетающийся с практически полным отсутствием высокочастотной (HF) составляющей сердечного ритма. Такая картина спектрограмм позволяет сделать вывод о наличии недостаточности симпатических модулирующих влияний в покое и/или её уменьшения во время ортостатической пробы на фоне пониженной реактивности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Этот вариант развития обморока наблюдался у больных старше 40 лет.

Первый вариант развития нейрорефлекторных обмороков по нашим данным встречается в 16 %, второй – в 63 %, а третий – в 23 % случаев.

На основании исследования изменений САРС при постуральных тестах было выявлено 2 типа вегетативного обеспечения в покое, характерных для больных с нейрорефлекторными синкопальными состояниями. Первый тип характеризуется наличием полимодальных волновых пиков в высокочастотном диапазоне (HF) спектра отражающих напряжение реципрокных взаимоотношений между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы во время постуральных тестов в пользу преобладания активности последней на фоне снижения показателей общей мощности (TP) спектра относительно нормативных значений. Второй тип характеризуется значительным снижением общей мощности спектра и относительным недостаточным приростом волновой мощности в низкочастотном (LF) диапазоне, что можно интерпретировать как наличие напряжения в работе регуляторных механизмов, контролирующей деятельность сердечно-сосудистой системы и недостаточностью симпатического обеспечения ортостатического положения. На наш взгляд это, в конечном итоге может привести к срыву в работе регуляторных механизмов, проявляющемуся в развитии патологического вазовагального рефлекса Безольда-Яриша и развитию нейрорефлекторного обморока.

**Заключение:** определение особенностей вегетативного обеспечения у лиц, склонных к развитию синкопальных состояний, является важным в рамках верификации факторов, позволяющих оценивать эффективность проводимых корректирующих мероприятий, особенно у лиц без явных соматических заболеваний. По результатам проведенной работы было выделено три варианта развития рефлекторного синкопального состояния (вазовагальный с медленным развитием, вазовагальный с быстрым развитием, вазодепрессорный) и два типа вегетативной регуляции по результатам спектрального анализа ритма сердца. Выявленные особенности вегетативного обеспечения у лиц с нейрорефлекторными синкопальными состояниями позволят повысить эффективность их верификации в процессе проведения дифференциальной диагностики у лиц с пароксизмальными нарушениями сознания неэпилептической природы.

#### Литература

1. Brignole, M. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope /M. Brignole [et al.] // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39, Iss. 21 – P. 1883-1948.
2. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope // European Heart Journal. – 2018. – Vol.00 – P.1-69.

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-89-90

## ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

**Наумов К.М., Коломенцев С.В., Сухорослов М.В., Тафинцев В.А., Симарев А.Н.**

*ВмедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург*

Вегетативные нарушения и связанные с этим клинические состояния сохраняют свою актуальность и в настоящее время, несмотря на изменения методических подходов в современных классификациях. К сожалению, технические сложности и большие временные затраты на проведение диагностических и лечебных мероприятий привели к тому, что клинические состояния, возникающие вследствие вегетативных нарушений включаются в другие нозологические формы, что в ряде случаев не только не позволяет достичь положительного эффекта от лечения, но и приводит к закреплению патологического паттерна с последующим переходом нарушений с функционального на структурный уровень.

Вегетативную (автономную) нервную систему можно считать основой, связывающей отдельные части организма, регулирующей происходящие в нем физиологические процессы. Обеспечивая активность организма, влияя на работу органов и систем, принимая участие в регуляции гемато-энцефалического барьера, иммунитета она принимает участие во всех патологических процессах. Классические работы об анатомии и физиологии вегетативной нервной системы конца 18 века У.Х. Гаскелла и Д.Н. Лэнгли нашли свое развитие в работах физиологов (И.П. Павлов, Л.А. Орбели, К.М. Быков) и клиницистов (В.М. Бехтерев, А.М. Гринштейн, Г.И. Маркелов и др.). Активно разрабатывалась семиотика и диагностика заболеваний вегетативной нервной системы в рамках нейрогуморальной концепции организации её функционирования. Было выделено отдельное направление – вегетология. Сложности выделения отдельных нозологических форм и представление вегетативной нервной системы как о комплексной функциональной системе нашли свое отражение в соответствующих классификациях. Практическую реализацию результаты этого труда нашли во время и после Великой Отечественной Войны, когда на их базе были разработаны хирургические методы лечения патологических процессов, вовлекающих вегетативную нервную систему, систематизированные А.Л. Поленовым. Разработанные методы позволили значительно улучшить качество жизни пациентов с болевыми синдромами вследствие боевой травмы, онкологических процессов, ряда заболеваний внутренних органов в условиях ограниченного перечня имевшихся в то время фармакологических средств. Вмешавшиеся в науку политические разногласия нашедшие отражение в работе совместной сессии Академии наук СССР и Академии медицинских наук СССР (проходившая в Москве с 28 июня по 4 июля 1950 года), к сожалению, не только затормозили развитие отечественной физиологии, но и нарушили гармоничное развитие учения в вегетативной нервной системе как о сложной структурно-функциональной многоуровневой регуляторной системе. Следующим этапом в развитии клинической вегетологии можно считать период 80-х годов XX столетия, когда развитие пошло по двум основным направлениям: в рамках неврологии и клиники внутренних болезней. Наиболее видным представителем неврологического направления следует считать академика А.М. Вейна, который с учетом современных данных пересмотрел подходы к классификации и лечению вегетативных нарушений и включил в нее нарушения, возникающие на фоне нарушений психических функций. В то же время, представителями терапевтической школы была представлена концепция нейроциркуляторной дистонии, сконцентрировавшей внимание на клинических проявлениях вегетативной дисфункции со стороны внутренних органов и систем (Маколкин В.И., 1999). Это можно считать реализацией давнего стремления интернистов по созданию т.н. «висцеральной неврологии», заложенного еще С.П. Боткинским. Он полагал, что изучение изменений деятельности нервной системы поможет найти ключ к пониманию некоторых явлений висцеральной патологии. К сожалению, закрепление в сознании врачей различных специальностей разных методических подходов к пониманию механизмов развития нарушений вегетативной регуляции и их клинических проявлений, внедрение в практику международной классификации болезней 10 пересмотра, привело к существенным разногласиям в понимании основ возникновения вегетативной дисрегуляции. Фактически, одни и те же патологические процессы врачами различных специальностей рассматриваются в рамках принципиально разных клинических форм, что приводит к установлению в ряде случаев совершенно противоречащих друг другу диагнозов, что приводит к проблемам в диагностике и лечении. Наиболее ярким примером могут служить функциональные нарушения вегетативной регуляции, обозначаемые как вегетативно-сосудистая дистония, нейроциркуляторная астения, нейроциркуляторная дистония, вегетативно-сосудистая неустойчивость и пр. Безусловно, существующие разногласия в подходах к диагностике требуют унификации в том числе и в целях составления объективной картины о встречаемости структуре заболеваемости.

Уменьшение количества фундаментальных исследований в области физиологии вегетативной нервной системы, выделение узких направлений диагностики и лечения вегетативных нарушений в рамках отдельных нозологических форм в неврологии (лечение болевых синдромов, полиневропатии, дегенеративные заболевания центральной нервной системы, нейрорефлекторные синкопальные состояния), психиатрии (соматоформные расстройства), терапии (нарушения ортостатической толерантности) и ряда других специальностей привело к появлению пробелов в рамках диагностики и лечения вегетативных нарушений как комплексной проблемы.

Предлагаемая к использованию в настоящее время классификация вегетативных расстройств, разработанная Американским обществом по изучению вегетативной нервной системы, в основном носит описательный характер и не отражает как сложности проблемы, так и многообразие ее клинических проявлений, не учитывает опыта отечественной вегетологии и физиологии.

Несомненно, решение такой сложной проблемы как диагностика вегетативных нарушений требует мультидисциплинарного подхода. Ярким положительным примером может служить проблема диагностики синкопальных состояний, разрабатываемая на стыке неврологии и терапии.

Проведение научных исследований затрудняет отсутствие системного подхода к разрабатываемой теме, большое клиническое разнообразие форм и проявлений, высокая стоимость оборудования, большие трудозатраты.

Несмотря на это проблема диагностики, коррекции и лечения вегетативных нарушений остается актуальной в виду значимого влияния на качество жизни, социальную и трудовую активность в первую очередь лиц трудоспособного возраста, прогноз жизни пациентов с различными соматическими заболеваниями.

Для решения этих проблем кроме классических клинических методов используется весь спектр инструментальной диагностики, позволяющий в динамике оценивать происходящие в организме процессы. Наиболее широко используются: холтеровское мониторирование ЭКГ и АД, ЭхоКГ, тредмил-тест. Золотым стандартом при выявлении причин синкопальных состояний является тилт-тест. Для оценки состояния вегетативного обеспечения используются различные модификации т.н. вегетативных тестов (проба Вальсальвы, проба с глубоким дыханием), оценка вариабельности ритма сердца со спектральным анализом активная ортоклиностагическая проба, различные вегетативные вызванные потенциалы. Как перспективные для работы рассматриваются методики термографии, количественного анализа ЭЭГ, функциональной МРТ.

Современные реалии придают особую значимость проблемам разработки алгоритмов диагностики и объективизации вегетативных нарушений, выявления их роли в развитии соматической патологии, связи с психическими функциями. Новые научные данные в сочетании с накопленным клиническим материалом позволяют начать формирование нового комплексного мультидисциплинарного подхода к пониманию патогенетических механизмов развития вегетативных нарушений, разработке методов их коррекции и лечения.

#### Литература

1. Маркелов, Г.И. Заболевания вегетативной системы / Г.И. Маркелов. – Одесск. гос. мед. ин-т, 1934. – 582 с.
2. Поленов, А.Л. Хирургия вегетативной нервной системы / А.Л. Поленов, А.В. Бондарчук. – Л.: Медгиз, 1947. – 567 с.
3. Научная сессия, посвященная проблемам физиологического учения академика И.П. Павлова: Стеногр. отчет. – М. – 1950.
4. Вейн, А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л. и др. Заболевания вегетативной нервной системы / А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, В.Л. Голубев [и др.] / под. ред. А.М. Вейна. – М.: Медицина, 1991. – 624 с.
5. Неврология: национальное руководство / под. ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И.Скворцовой 2-е изд., перераб. и доп., Т 1. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2018. – 880 с.

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-91-92

## НАРУШЕНИЯ СНА ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Нодель М.Р.

*ПМГМУ им. И.И. Сеченова,*

*Российский научно-клинический геронтологический центр, Москва*

Нарушения сна и бодрствования являются характерными проявлениями большинства нейродегенеративных заболеваний, встречаясь в среднем в 1.5-3.5 раза чаще, чем в аналогичной возрастной популяции или при других хронических заболеваниях [1-2].

Клиническая значимость этих нарушений во многом определяется негативным влиянием на качество жизни больных, а также близких и/или ухаживающего персонала [3-5]. Так, по нашим данным, ухудшение ночного сна – один из ведущих симптомов болезни Паркинсона (БП), в большей степени снижающий качество жизни больных с ранними и развернутыми стадиями заболевания, чем двигательные симптомы [6].

Роль дневной сонливости при нейродегенеративных заболеваниях нередко недооценивается. Между тем, у пациентов с сонливостью определена большая степень нарушений повседневной активности, иммобилизации [7]. В нашей работе показана связь данного симптома с ухудшением социальных аспектов качества жизни (ослаблением социальных контактов, коммуникативных возможностей) у пациентов с БП [6]. Сонливость представляет собой потенциальную опасность для жизни в ситуациях, требующих повышенного внимания. В частности, показано, что у большинства пациентов с постоянной выраженной дневной сонливостью отмечаются эпизоды засыпаний у водителей [8].

Своевременное выявление нарушений сна и бодрствования, оценка их характера может способствовать ранней диагностике нейродегенеративных заболеваний, прогнозированию особенностей их дальнейшего течения, более эффективной терапии.

Основной спектр нарушений сна и бодрствования при нейродегенеративных заболеваниях включает инсомнию, парасомнии, дневную сонливость. Ухудшение качества ночного сна и дневного бодрствования может быть обусловлено циркадианными расстройствами, нарушениями дыхания (апноэ) во сне, синдромом «беспокойных ног». Наиболее значимое влияние на повседневную активность пациентов оказывает инсомния. В большинстве случаев она представлена фрагментарностью сна (частыми пробуждениями). При этом значительно снижается общая продолжительность и эффективность сна (отношение времени сна ко времени нахождения в постели). К снижению длительности сна приводят частые ночные и ранние утренние пробуждения. Постсомнические расстройства характеризуются утренней сонливостью, недостаточной удовлетворенностью качеством ночного сна [1-2, 4, 9].

Характерной парасомнией для нейродегенеративных заболеваний-синуклеинопатий (БП, деменции с тельцами Леви-ДТЛ, мультисистемной атрофии) является синдром нарушения поведения (СНП) во сне с быстрыми движениями глаз (СБДГ) – СНП-СБДГ. Этот синдром проявляется двигательной и речевой активностью, связанной с содержанием сновидений, вследствие отсутствия физиологического торможения мышечного тонуса в фазу СБДГ. При СНП-СБДГ обычно отмечаются ищущие, хватательные движения, крики, удары кулаками или ногами, падения с кровати [10].

При циркадианных расстройствах наблюдаются ранние утренние пробуждения, повышенная сонливость ранним вечером, нерегулярность цикла сон-бодрствование, отсутствие продолжительного ночного сна с частыми короткими засыпаниями в течение дня [11]. Апноэ во сне при нейродегенеративной патологии, в отличие от соответствующей возрастной популяции, может не сопровождаться изменением индекса массы тела [11].

Проявления дневной сонливости при нейродегенеративных заболеваниях неоднородны. Так, она может быть постоянной в течение дня (перманентная сонливость), усиливаясь в ситуациях, не требующих высокой психической и физической активности (после приема пищи, во время отдыха, при поездках в транспорте), облегчается после дневного сна. Другим ее проявлением являются непродолжительные («непредвиденные, внезапные») засыпания во время повседневной активности (пароксизмальная сонливость), возникающие без ощущения предшествующей сонливости или на фоне ее кратковременного появления. Такие короткие засыпания нередко возникают в ситуациях, требующих поддержки активного внимания – во время приема пищи, чтения, беседы, вождения автомобиля.

Патофизиология нарушений сна при нейродегенеративных заболеваниях многофакторна. Полагают, что результатом нейродегенерации является дисфункция структур мозга, участвующих в регуляции сна и бодрствования. Ключевыми структурами, поддерживающими сон, являются ГАМК-ергические нейроны вентролатеральных преоптических ядер переднего гипоталамуса, которые ингибируются во время бодрствования активностью гистаминергических нейронов туберомамиллярных ядер заднего гипоталамуса. К компонентам восходящей активирующей системы относят серотонинергические нейроны дорзального ядра шва и норадренергические нейроны голубого пятна ствола мозга, ацетилхолинергические нейроны педункулопонтинного ядра и латеродорзального ядра покрышки ствола мозга, а также дофаминергические нейроны черной субстанции и покрышки мозга. Полагают, что нарушения сна и бодрствования обусловлены, в частности, дисфункцией множественных нейромедиаторных систем вследствие дегенерации ядер ствола мозга и структурно-функциональными нарушениями в

системе нисходящих связей нейронов гипоталамуса с дофаминергическими нейронами вентральной покрышки, а также нарушением восходящих стволово-таламо-кортикальных проекций [13].

Значимыми вторичными факторами, нарушающими сон, могут являться другие симптомы заболеваний – двигательные, сенсорные, нейропсихиатрические, нейроурологические; фармакотерапия. Так, у пациентов с БП частые ночные пробуждения могут быть обусловлены ночной и утренней гипокинезией, ригидностью, тремором, крампи, дистонией, а также недвигательными проявлениями – сенсорными (боль/парестезии) расстройствами, галлюцинациями, никтурией [4, 9, 14-15]. В качестве факторов риска инсомнии у пациентов с нейродегенеративной патологией рассматриваются сопутствующие депрессия и тревога. По нашим данным, у пациентов с БП прослеживается связь между депрессией и большей выраженностью не только ранних пробуждений, но и трудностей при засыпании [9]. Коморбидность депрессии и инсомнии может быть обусловлена общими нейротрансмиссивными нарушениями при нейродегенеративной патологии. Так, в частности, с дисфункцией серотонинергической системы в стволе мозга связывают сокращение длительности медленноволнового сна [16].

Выраженность и частота нарушений сна и сонливости, как правило, нарастают по мере увеличения продолжительности заболеваний и нарастания тяжести симптомов. В то же время эти нарушения могут проявиться уже на начальных стадиях БП или предшествовать другим клиническим симптомам нейродегенеративных заболеваний. СНП-СБДГ считается наиболее чувствительным и специфичным ранним предиктором БП и других синуклеинопатий. В ряде случаев эта парасомния опережает двигательные проявления БП на несколько лет (а иногда и десятилетий). У 50-80% с «идиопатическим» СНП-СБДГ в течение 10-12 лет развивается БП или другая синуклеинопатия (деменция с тельцами Леви или мультисистемная атрофия). Такая связь и очередность манифестации СНП-СБДГ и нейродегенераций могут быть объяснены более ранним поражением некоторых ядер ствола мозга (locus subcoeruleus, педункулопонтинного ядра, гигантоклеточного ретикулярного ядра) и нарушением их связей с лимбической системой, лобной корой, базальными ганглиями [17].

Однако, не только СНП-СБДГ, но и сонливость, инсомния также могут являться ранними предикторами последующего проявления нейродегенеративных заболеваний. В недавнем исследовании S. Sohail и соавт. [18] при клинико-морфологическом сопоставлении показана связь между фрагментацией сна у пожилых людей в общей популяции и обнаружением признаков нейродегенерации, патологии с тельцами Леви дофаминергических нейронов черной субстанции (по данным посмертной аутопсии). Согласно масштабному популяционному проспективному исследованию, наличие дневной сонливости у мужчин старше 40 лет повышает вероятность развития болезни Паркинсона в 3 раза через 7 лет [19].

Нарушения сна рассматриваются в настоящее время как один из факторов риска развития или ускорения прогрессирования болезни Альцгеймера (БА). Показано, что инсомния и апноэ во сне повышают риск развития умеренных когнитивных нарушений (УКН) и БА. Отмечено, что больных с апноэ во сне БА развивается в более молодом возрасте [20]. Субъективные и объективные показатели нарушений ночного сна при БА коррелируют со степенью накопления в коре головного мозга  $\beta$ -амилоида и уровня тау – протеина,  $\beta$ -амилоида в ликворе [21]. Патофизиологическая связь между нарушением сна и БА объясняется ролью медленной фазы сна в клиренсе внеклеточного  $\beta$  – амилоида, который накапливается во время бодрствования. Таким образом, снижение продолжительности сна способствует накоплению  $\beta$ -амилоида и прогрессированию БА. Связь между нарушением ночного сна и прогрессированием БА может также объясняться усугублением десинхронизации гиппокампаально-кортикального взаимодействия при сокращении медленной фазы сна. У здоровых пожилых людей именно во время медленной фазы сна осуществляется консолидация эпизодической памяти [2].

Диагностика нарушений сна и дневной сонливости имеет значение с позиции уточнения особенностей течения нейродегенеративных заболеваний, что может способствовать своевременной профилактике развития ряда симптомов и их возможных осложнений. В частности, отмечена ассоциация дневной сонливости, СНП-СБДГ с более быстрым присоединением постуральной неустойчивости и падений [22], прогрессированием когнитивных расстройств, развитием деменции [4], присоединением зрительных галлюцинаций при БП [12, 23-24]. По нашим данным парасомния-СНП-СБДГ ассоциирована с более быстрым прогрессированием сонливости, депрессии, никтурии [25-26]. При этом уточнено, что прогрессирование никтурии и дневной сонливости в виде приступообразных засыпаний днем характерно прежде всего для больных с ранним началом СНП-СБДГ до манифестации двигательных симптомов БП [26].

Оценка расстройств сна осуществляется качественными и количественными методами. Количественная клиническая оценка выраженности нарушений сна и потенциальных факторов, способствующих их развитию, проводится с помощью специализированных опросников и шкал. Объективизировать нарушения сна можно с помощью ПСГ – оценкой общей продолжительности и эффективности сна, латенции начала сна, архитектуры (представленности стадий), фрагментации сна, нарушений дыхания, СНП-СБДГ. Наиболее характерными нарушениями ночного сна при нейродегенеративных заболеваниях являются снижение его эффективности, а также фрагментация сна. Изменения длительности медленного сна и фазы сна с БДГ варьируют в разных исследованиях. Объективизация особенностей сна у пациентов с тяжелыми когнитивными нарушениями может быть перспективна с позиции оценки степени тяжести заболевания [27].

Программа лечения нарушений сна при разных нейродегенеративных заболеваниях разрабатывается индивидуально. Прием гипнотиков у пациентов в целом крайне нежелателен вследствие хронического характе-



ра нарушений сна, а также высокого риска усугубления когнитивных, постуральных нарушений. Альтернативой гипнотикам при хронической инсомнии у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями являются антидепрессанты – ингибиторы обратного захвата серотонина с седативным эффектом (например, тразодон, миансерин). Терапия антидепрессантами может способствовать коррекции нарушений глубокого сна у пациентов с инсомнией. Однако следует учитывать возможность усугубления на фоне такой терапии синдрома «беспокойных ног», СНП-СБДГ.

У пациентов с БП и ДТЛ в первую очередь должна анализироваться степень коррекции ночной гипокинезии. В случае ее недостаточности целесообразно повысить вечернюю дозу стандартного препарата, содержащего леводопу, а у пациентов с БП назначить препараты, усиливающие дофаминергический эффект терапии (энтакапон, ингибитор МАО-В). Коррекции ночных симптомов БП и улучшению сна способствуют АДР-прамипексол, ропинирол, ротиготин. Однако на фоне приема АДР дневная сонливость может усиливаться, в связи с чем препараты этой группы могут рекомендоваться пациентам с БП преимущественно для вечернего приема в виде стандартной лекарственной формы [28-31].

Улучшению сна вследствие уменьшения ночного возбуждения, галлюцинаций у пациентов с БП и ДТЛ могут способствовать ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ) – донепизил, ривастигмин, галантамин. Показан эффект препаратов этой группы и при СНП-БДГ. Однако на фоне терапии АХЭ возможно сокращение медленной и удлинение быстрой фаз сна, что может проявляться, наоборот, нарушением сна и кошмарными сновидениями [32-33]. При недостаточной эффективности АХЭ при ночной психотической симптоматике могут использоваться минимальные дозы атипичных нейролептиков (азалептина, кветиапина) на ночь, с особой осторожностью при ДТЛ.

Для коррекции нарушений сна и сонливости при нейродегенеративных заболеваниях может использоваться мелатонин. Показано положительное влияние мелатонина на нарушения сна и когнитивные функции у пациентов с начальной стадией болезни Альцгеймера [34]. Эффективность мелатонина при инсомнии у пациентов с БП и умеренно выраженными нарушениями ночного сна была подтверждена ранее в ходе небольших плацебо-контролируемых и открытых исследований [35-37]. Клинически значимый эффект терапии проявлялся в улучшении субъективного ощущения качества сна, снижении частоты и тяжести эпизодов нарушения засыпания, сокращении ночных пробуждений. Эффективность мелатонина при СНП-БДГ обосновывает его назначение при нейродегенеративных заболеваниях с парасомнией [36].

Нормализации цикла сон-бодрствование способствует реализация подходов поведенческой терапии: соблюдение правил гигиены сна, релаксационная терапия, фототерапия ограничение дневных засыпаний (особенно во второй половине дня) [38-39]. Доказана связь нарушений сна и дневной сонливости с иммобилизацией пациентов, поэтому усиление двигательной активности в течение дня является обязательной составляющей лечебной программы.

#### Литература

1. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1998 Nov;13(6):895-92.
2. B. Guarnieri a F. Adorni b M. Musicco b I. Appollonio c E. Bonanni d P. Caffarra, et.al. Prevalence of Sleep Disturbances in Mild Cognitive Impairment and Dementing Disorders: A Multicenter Italian Clinical Cross-Sectional Study on 431 Patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012;33:50–58.
3. Gallanger D.A., Lees A.J., Shrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov Disord.* 2010 Nov 15;25(15):2493-500.
4. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В. Нарушения сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2011;111(9):37-42.
5. М.Р. Нодель. Утомляемость и инсомния при болезни Паркинсона: общие механизмы и пути коррекции. *Нервные болезни* 2015, N1; С.12-16.
6. Нодель М.Р. Влияние нервно-психических нарушений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2015;(1):20-5.
7. Kotschet K., Johnson W., Mc Gregor S., Kettlewell J., Kyoong A., O'Driscoll D. M., Turton A. R., Griffiths R. I., Horne M.K. Daytime sleep in Parkinson's disease measured by episodes of immobility. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014 Jun;20(6):578-83.
8. Suzuki K, Miyamoto T, Miyamoto M, et.al. Excessive daytime sleepiness and sleep episodes in Japanese patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2008 ; 15;271(1-2):47-52.
9. М.Р. Нодель, Н.Н. Яхно, Ю.В. Украинцева, В.Б. Дорохов. Инсомния при болезни Паркинсона и ее влияние на качество жизни пациентов. *Неврологический журнал.* 2014;4:19-27.
10. Arnulf I. REM sleep behavior disorder: motor manifestations and pathophysiology. *Mov Disord.* 2012 May;27(6):677-89.
11. Comella C. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview. *Mov Disord.* 2007 Sep;22 Suppl 17:S367-73. doi: 10.1002/mds.21682.
12. Нодель М.Р., Шевцова К.В. Гиперсомния при болезни Паркинсона: диагностика, патофизиология, подходы к терапии. *Неврологический Журнал.* 2017;2:57-63.
13. Ковальзон В.М., Завалко И.М. Нейрохимия цикла сон-бодрствование – сон и болезнь Паркинсона. *Нейрохимия.* 2013;3:193-206.
14. М.Р.Нодель, И.М.Русакова, Н.Н.Яхно. Клиническая оценка нарушений сна и бодрствования при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2010. N 2:19-25.

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

15. Кулуа Т.К., Фёдорова Н.В. Ночные нарушения при болезни Паркинсона и подходы к их коррекции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;(12):63-6.
16. Ковальзон В.М. Системные механизмы «бодрствования-сна». В кн. Основы сомнологии. Москва: Бино; 2011. С. 69-88.
17. Iranzo A., Molinuevo JL, Santamaria J, Serradell M, Martin MJ, Valldeoriola F et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol.* 2006; 5:572-577.
18. Sohail S., Yu L, Schneider JA, Bennett DA, Buchman AS, Lim ASP et al. Sleep fragmentation and Parkinson's disease pathology in older adults without Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2017 Dec;32(12):1729-1737.
19. Ross GW, Pre-motor features of Parkinson's disease: the Honolulu-Asia Aging Study experience. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Jan;18 Suppl 1:S199-202.
20. Suh SW. Sleep and cognitive decline: A prospective nondemented elderly cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Apr 1;197(7):855-856.
21. Vanderheyden WM., Vanderheyden WM, Lim MM<sup>2</sup>, Musiek ES, Gerstner JJ *Neurosci. Alzheimer's Disease and Sleep-Wake Disturbances: Amyloid, Astrocytes, and Animal Models.* 2018 Mar 21;38(12):2901-2910.
22. Spindler M., Gooneratne N.S., Siderowf A., et al. Daytime sleepiness is associated with falls in Parkinsons disease. *Park. Dis.* 2013;3:387-391.
23. Postuma R.B., Bertrand J-A., Montplaisir J., et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinsons Disease. *Mov Disord.* 2012; 6:720-726.
24. Pacchetti, C., Manni, R., Zangaglia, Mancini F, Marchioni E, Tassorelli C, et al. Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2005; 20: 1439-1448.
25. М.Р. Нодель, Ю.В. Украинцева, Н.Н. Яхно. Синдром нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2015; 6;28-34.
26. Нодель М.Р., Украинцева Ю.В., Яхно Н.Н. Синдром нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз и никтурия при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;9:15-27. Ковров Г.В. Методы диагностики расстройств сна. В кн. Краткое руководство по клинической сомнологии М.2018:272(43-49).
28. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013 Jan;20(1):5-15.
29. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatment for the non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 Oct;26 Suppl 3:S42-80.
30. Videnovic A. Management of Sleep Disorders in Parkinsons Disease and multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2017 May;32(5):659-668.
31. Нодель М.Р., Ковров Г.В. Нарушения сна при болезни Паркинсона: подходы к лечению и профилактике. *Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика.* 2017; 4:88-94.
32. И.В. Литвиненко. Нарушения сна и памяти, ацетилхолин при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, применение пролонгированной формы галантамина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012;4(2):100-105.
33. И. В. Литвиненко, И. В. Красаков, Г. Н. Бисага, Д. И. Скулябин, И. Д. Полтавский. Современная концепция патогенеза нейродегенеративных заболеваний и стратегия терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2017;117(6): 3-7.
34. Wade AG, Farmer M, Harari G. Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Clinical Interventions in Aging.* 2014;9:947-61.
35. Medeiros C.A., Carvalhedo de Bruin P.F., Lopes L.A., et al. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in PD. A randomized, double blind, placebo controlled study. *J.Neurol.* 2007;254(4):459-469.
36. И. В. Литвиненко, И. В. Красаков, О. В. Тихомирова. Расстройства сна при неосложненной деменцией болезни Паркинсона: результаты контролируемого сравнительного исследования применения мелатонина и клоназепам. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(12): 26-30.
37. М.Р. Нодель. Нарушения сна и бодрствования при болезни Паркинсона: комплексный подход к терапии. *Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика.* 2012.; 1:43-48.
38. Yang H, Petrini M. Effect of cognitive behavior therapy on sleep disorder in Parkinson's disease in China: a pilot study. *Nurs Health Sci.* 2012 Dec;14(4):458-63. doi: 10.1111/j.1442-2018.2012.00711.x.
39. Nascimento CM, Ayan C, Cancela JM, et al. Effect of a multimodal exercise program on sleep disturbances and instrumental activities of daily living performance on Parkinson's and Alzheimer's disease patients. *Geriatr Gerontol Int.* 2014 Apr;14(2):259-66. doi: 10.1111/ggi.12082. Epub 2013 May 6.

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-93-96

## ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ И ПОРАЖЕНИЕ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ: АНАЛИЗ ДВУХ СЛУЧАЕВ

**Носкова Т.Ю., Шведков В.В., Красников А.В., Шабалина А.А., Костырева М.В.,  
Абаимов Д.А., Федин П.А., Кротенкова М.В.**

*Научный центр неврологии, Москва*

По данным эпидемиологических исследований у больных эпилепсией повышен риск развития церебро- и кардиоваскулярных заболеваний, а также риск внезапной и преждевременной смерти [8]. Тем не менее, коморбидность эпилепсии и цереброваскулярной патологии изучена недостаточно. Известно, что противоэпилептические препараты могут вызывать нарушения липидного и углеводного обмена, увеличение и снижение массы тела, влиять на гемостаз и гемореологию. Одним из факторов риска цереброваскулярной патологии у больных эпилепсией является гипергомоцистеинемия, вызванная приемом антиконвульсантов [1, 4, 7].

Гипергомоцистеинемия может носить как генетически обусловленный, так и ятрогенный характер. Повышенный уровень гомоцистеина вызывает эндотелиальную дисфункцию и развитие ангиопатии, что в свою очередь приводит к тяжелым осложнениям (инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз венозных синусов головного мозга, когнитивным нарушениям, невынашиванию беременности) [1, 2]. К сожалению, определение уровня гомоцистеина в плазме крови не получило такого широкого распространения, как изучение углеводного и липидного обмена или коагулограммы у больных с цереброваскулярными заболеваниями, и в ряде случаев данное состояние диагностируется нередко уже после сосудистой катастрофы. Хотя гипергомоцистеинемия поддается медикаментозной и немедикаментозной коррекции [1].

В настоящей статье мы приводим два случая развития болезни малых сосудов, ассоциированной с гипергомоцистеинемией, у больных эпилепсией.

*Больной А., 34 лет*, страдающий фокальной височной эпилепсией, обратился в ФГБНУ НЦН для коррекции терапии. Несмотря на прием вальпроевой кислоты 1000 мг в сутки и леветирацетама 1500 мг в сутки, у больного сохранялись фокальные приступы с отключением сознания и орофарингеальными автоматизмами. По данным ночного видео-ЭЭГ (ВЭЭГ) мониторинга на фоне лечения у больного отмечалась эпилептиформная активность в левой височной области. На МРТ головного мозга, выполненной в дебюте заболевания, обнаружены многочисленные небольшие очаги в субкортикальных отделах белого вещества преимущественно в передних отделах больших полушарий.

*Больной Б., 28 лет*, в течение длительного времени наблюдался по поводу криптогенной фокальной эпилепсии, на фоне приема карбамазепина в суточной дозе 600 мг достигнута многолетняя медикаментозная ремиссия. Обратился в ФГБНУ НЦН для решения вопроса отмены препарата. Проведенное исследование показало отсутствие эпилептиформной активности по данным ночного ВЭЭГ-мониторирования. На МРТ головного мозга через 8 лет после начала болезни выявлены многочисленные небольшие очаги в белом веществе больших полушарий, расположенные как субкортикально, так и перивентрикулярно. При этом по МРТ головного мозга в дебюте заболевания очаговых изменений вещества мозга не было.

У обоих больных не было признаков таких цереброваскулярных заболеваний, таких как артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет, при которых наличие признаков микроангиопатии ожидаемо и не удивительно. Для выявления генеза поражения белого вещества пациентам проведено комплексное лабораторное исследование, включавшее клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов, определение в плазме крови С-реактивного белка, гомоцистеина, антител к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт, показателей коагулограммы, агрегации тромбоцитов под влиянием АДФ и адреналина. У обоих больных выявлено выраженное повышение уровня гомоцистеина: у больного А. – 48,9 мкмоль/л, у больного В. – 32,9 мкмоль/л (при референсных значениях у мужчин 5,46 – 16,20 мкмоль/л). Агрегация тромбоцитов под влиянием АДФ была несколько повышена: у больного А. – 51%, у больного Б. – 62% (референсные значения 40–46%).

Учитывая высокий уровень гипергомоцистеинемии, больным проведено исследование генетического риска развития тромбофилии. Исследованы: полиморфизм генов фактора свертываемости F2, фактора свертываемости F5, метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR, фактора свертываемости F7, фибриногена FBG, тромбоцитарного рецептора фибриногена ITGB3, ингибитора активатора плазминогена 1 SERPINE1, тромбоцитарного рецептора к коллагену ITGA2. У больного А. выявлен генотип ТТ по С677Т-полиморфизму гена MTHFR, генотип 5G4G гена SERPINE1, генотип СТ гена ITGA2. У больного Б. также был выявлен генотип ТТ гена MTHFR.

Выявленные высокие уровни гомоцистеина у больных, несомненно, генетически опосредованы, так как известно большое влияние гомозиготной мутации гена MTHFR (замена С677Т) на возникновение тромбофилии. Но нельзя полностью исключить негативное влияние на метаболизм фолатов противоэпилептических препаратов, которые принимали больные. Так, известно, что карбамазепин, который принимает больной Б., вызывает индукцию микросомальных ферментов печени, разрушающих фолат. В литературе имеются данные о негативном влиянии вальпроевой кислоты, которую принимал больной А. [1, 7].

Гипергомоцистеинемия запускает ряд патофизиологических процессов, таких как чрезмерная активация NMDA-рецепторов, нарушение активация Toll-подобного рецептора 4, нарушение высвобождения кальция,

повышение активности никотинамидадениндинуклеотид-фосфат-оксидазы и последующее увеличение производства активных форм кислорода, увеличение активности синтазы оксида азота и расщепления синтазы оксида азота, повышение экспрессии провоспалительных цитокинов, включая IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1 и молекулу внутриклеточной адгезии-1. Все эти механизмы способствуют возникновению атеросклероза и связанных с ним осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт, аневризма аорты, а также болезни Альцгеймера и эпилепсии [3]. Но имеется и противоположная точка зрения, согласно которой гипергомоцистеинемия представляется только как маркер этих заболеваний, а не фактор риска [6].

Гипергомоцистеинемия является фактором риска не только крупных тромбозов [9], но и, по некоторым данным, больше ассоциирована с болезнью малых сосудов, чем с атеросклерозом и инфарктами мозга [5]. Наши наблюдения подтверждают эту корреляцию. Обнаружение высокого уровня гомоцистеина, признаков микроангиопатии по данным МРТ в дебюте эпилепсии позволяет рассматривать гипергомоцистеинемия если не как этиологический, так патогенетический фактор в эпилептогенезе на примере больного А. У больного В. развитие микроангиопатии отмечалось в процессе болезни, возможно, за счет дополнительного влияния карбамазепина на метаболизм фолатов.

Таким образом, выявление признаков микроангиопатии по данным МРТ головного мозга у больных эпилепсией молодого возраста требует проведения дополнительных исследований для исключения гипергомоцистеинемии и генетической предрасположенности к тромбофилии с последующей медикаментозной коррекцией и мониторингом уровня гомоцистеина, фолиевой кислоты, витамина В12 в плазме крови. Коррекция данного состояния позволит сохранить жизнь и здоровье больным. Для уточнения роли микроангиопатии, ассоциированной с гипергомоцистеинемией, в патогенезе эпилепсии нужны дополнительные исследования.

#### Литература

1. Ефимов, С.В. Гипергомоцистеинемия в клинической практике / Л.А. Озолина, А.З. Кашежева, О.В. Макаров. – М: ГЭОТАР-Медиа – 2013. – 80 С.
2. Ansari, R. Hyperhomocysteinemia and neurologic disorders: a review/ R. Ansari [et al.] // J Clin Neurol. – 2014. – №4(10). – P. 281-288.
3. Djuric, D. Homocysteine and homocysteine-related compounds: an overview of the roles in the pathology of the cardiovascular and nervous systems/ D. Djuric [et al.] // Can J Physiol Pharmacol. – 2018. – №10(96). – P. 991-1003.
4. Elliott, J.O. Cardiovascular risk factors and homocysteine in epilepsy / J.O. Elliott, M.P. Jacobson, Z. Haneef // Epilepsy Res – 2007. – №2-3(76). – P. 113-123.
5. Feng, C. Hyperhomocysteinemia associates with small vessel disease more closely than large vessel disease / C. Feng [et al.] // Int J Med Sci. – 2013. – №4(10) – P. 408-412.
6. Ientile, R. Homocysteine, vitamin determinants and neurological diseases / R. Ientile [et al.] // Front Biosci (Schol Ed). – 2010. – №2. – P. 359-372.
7. Katsiki, N. The effects of antiepileptic drugs on vascular risk factors: a narrative review / N. Katsiki, D.P. Mikhailidis, D.R. Nair // Seizure. – 2014. – №9(23). – P. 677-684.
8. Neligan, A. The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy / A. Neligan [et al.] // Brain. – 2011. – №2(134). – P. 388-395.
9. Parnetti, L. Mild hyperhomocysteinemia is a risk-factor in all etiological subtypes of stroke / L. Parnetti [et al.] // Neurol Sci. – 2004. – №1(25). – P. 13-17.

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-97-98

## ВКЛАД ОТЕЧЕСТВЕННОЙ НЕЙРОНАУКИ В ПРОБЛЕМУ ИЗУЧЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ И ИХ НАРУШЕНИЙ

Одинак М.М.<sup>1</sup>, Емелин А.Ю.<sup>1</sup>, Воробьев С.В.<sup>2</sup>, Лобзин В.Ю.<sup>1</sup>, Кашин А.В.<sup>1</sup>,  
Колмакова К.А.<sup>1</sup>, Лупанов И.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ВмедА им. С.М. Кирова, <sup>2</sup>СПбГПМУ, Санкт-Петербург,

<sup>3</sup>ФГБУ "1472 ВМКГ" МО РФ, Севастополь

История изучения памяти, мышления уходит своими корнями в глубокую древность. С давних пор человечество интересовало вопросы: как мы запоминаем те или иные события, на каких принципах организовано наше восприятие окружающего мира, и какие отделы тела отвечают за когнитивные функции? Длительное время оставался нерешенным вопрос о значимости различных структурных и функциональных образований головного мозга для интеллектуальной деятельности в норме и при патологии. Новый, современный этап развития учения о высших корковых функциях, этиологии и патогенезе развития когнитивных нарушений стал возможен во многом благодаря исследованиям отечественных авторов.

Создатель учения о деятельности рефлекторных дуг, выдающийся физиолог И.П. Павлов разработал концепцию анализаторов, заложил основы представлений о динамической локализации функций в коре головного мозга. Дальнейшим развитием этих идей являются работы физиолога П.К. Анохина, который, предложил рассматривать мозг как единую функциональную систему, за счет которой реализуются определенные биологические комплексы, представленные совокупностью взаимно связанных актов. Их исполнение становится возможным благодаря сложной динамической сочетанной работе разнообразных структурных и функциональных образований нервной системы, связи между которыми могут меняться в зависимости от конкретных условий поставленной задачи. Развивая эти идеи, один из основоположников отечественной нейропсихологии Л.С. Выготский сформулировал правило коркового «межцентрального» отношения: существует определенная динамичность реализации когнитивных функций, что может приводить к различиям в клинической картине в разных ситуациях.

Все эти представления, с учетом собственных наблюдений, систематизировал и объединил в единую концепцию выдающийся отечественный ученый, нейропсихолог А.Р. Лурия. В соответствии с данной концепцией, не все области головного мозга являются равнозначными в реализации когнитивных процессов, но согласно решаемым задачам все структуры головного мозга могут быть объединены в три структурно-функциональных блока. Каждый из этих блоков – совокупность крупных мозговых структур, эволюционно направленных на реализацию нескольких психических задач.

**Первый функциональный блок**, называемый также нейродинамическим (или энергетическим), включает ядра таламуса, восходящую часть ретикулярной формации, другие подкорковые структуры, а также структуры лимбической системы. Как ретикулярная формация, так и остальные образования отвечают за достаточный уровень бодрствования, устойчивость и концентрацию внимания, мотивацию и эмоции в поддержании высших корковых функций. К структурам **второго функционального блока** относятся сложные зоны анализаторов коры (специальных видов чувствительности, слуха и зрения), то есть височно-теменных и затылочных отделов головного мозга. Данный блок получил название блока приема, переработки и хранения информации. Исходя из названия, его функция заключается в восприятии, распознавании и хранении полученной информации о состоянии внешней и внутренней среды. К структурам **третьего функционального блока** (эфферентного) относятся зоны премоторной и префронтальной коры головного мозга. Этот блок координирует и связывает различные потоки данных, в том числе и из памяти, формирует цель, задачи и план поведения, реализует их выполнение. К функциям блока относится регуляция цели деятельности, планирование поставленной цели, организация её выполнения и контроль за достижением результатов. Совершенно очевидно, что ни один из рассматриваемых блоков не является простой совокупностью самостоятельных структур, а возможности функционирования каждого из них определяется необходимостью тесного взаимодействия с соседними блоками.

Нужно отметить, что большой вклад в изучении нарушений когнитивных функций был сделан отечественными учеными, работавшими в Императорской медико-хирургической (Военно-медицинской) академии. Так еще в 1845 году в программе цикла лекций нервных и душевных болезней, подготовленной профессором П.Д. Шипулинским, значилась отдельная тема – «деменция».

В 1867 году один из основоположников Петербургской неврологической школы профессор И.П. Мерзеевский опубликовал в журнале «Архив судебной медицины и общественной гигиены» статью «К вопросу об афазии». Другая его работа «О патологоанатомических изменениях в мозгу глубоко отсталых детей (микроцефалов)» была посвящена изучению патоморфологии нервных клеток у детей, страдающих умственными расстройствами и влиянию на эти расстройства патологии внутриутробного развития. В продолжение работ И.П. Мерзеевского, его ученик Степана Александрович Беляков в 1887 году в своем диссертационном исследовании «О патологоанатомических изменениях центральной нервной системы при старческом слабоумии» описал амилоидные бляшки, изменения нейроглии, церебральную атрофию и клиническую картину заболевания, характерные для болезни Альцгеймера. И сделано это было за 19 лет до их описания А. Альцгеймером.

Таким образом, более 100 лет назад, отечественными неврологами были описаны клинические и патоморфологические признаки когнитивных нарушений в пожилом возрасте. Впервые были достаточно подробно представлены данные об отложении амилоида в тканях головного мозга, была сделана попытка раскрыть патогенез этих изменений, подчеркнута значимость повреждения функциональных связей в патогенезе когнитивных нарушений. Кроме того, получены данные о возможном сочетании нейродегенеративного и сосудистого процессов, что особенно актуально в пожилом возрасте и составляет в настоящее время концепцию так называемой «смешанной деменции».

Существенный вклад в развитие учения о нарушениях высших корковых функций внес выдающийся отечественный ученый В.М. Бехтерев. Он провел целый комплекс экспериментальных исследований, направленных на изучение локализации функций в отдельных структурах головного мозга, а также закономерностей формирования клинических симптомов, возникающих при их поражении. В.М. Бехтерев в своих работах указывал о необходимости сосредоточения всего мозга для выполнения существенного отправления (актуальной задачи). При этом особое внимание для организации регуляторных функций отводится лобным отделам головного мозга. Итогом этих исследований стало издание в 1903-1907 годах фундаментального труда в 7 томах «Основы учения о функциях мозга».

Продолжил изучение нарушений когнитивных функций профессор Жуковский М.Н., издав курс лекций «О психических признаках дегенерации». Ученик и соратник Бехтерева – М.И. Аствацатуров, видный ученый-невролог, чьим именем в последующем была названа клиника нервных болезней академии, также посвятил ряд своих изысканий данной теме. Так в 1908 году им была подготовлена и защищена докторская диссертация на тему: «Клинические и экспериментально-психологические исследования речевой функции».

Традиции, заложенные сотрудниками Военно-медицинской академии, сохраняются и поддерживаются на кафедре нервных болезней и в настоящее время. Активно изучаются различные аспекты патогенеза, дифференциальной диагностики, профилактики и лечения когнитивных нарушений различной этиологии. За последние 10 лет на кафедре проведена защита трех докторских и пяти кандидатских диссертаций по проблеме когнитивных нарушений. Учитывая важнейшее медико-социальное значение проблемы, интерес к ней и поиск новых научных решений будут только возрастать.

#### Литература

1. Акимов, Г.А. Михаил Иванович Аствацатуров: (к 100-летию со дня рождения) / Г.А. Акимов, В.С. Лобзин. – Л.: ВМА, 1977. – 35 с. Акимов, Г.А. Михаил Николаевич Жуковский / Г.А. Акимов, А.Е. Архангельский. – Л.: ВМедА им. С.М. Кирова, 1986. – 50 с.
2. Ахутина, Т.В. Роль Л.С. Выготского в развитии нейропсихологии / Т.В. Ахутина // Методология и история психологии. – 2007. – Т. 2, Вып. 4. – С. 57-68.
3. Беляков, С.А. О патолого-анатомических изменениях центральной нервной системы при старческом слабоумии: дис... д-ра медицины / Беляков Степан Александрович. – СПб., 1887. – 72 с.
4. Лурия, А.Р. Высшие корковые функции человек / А.Р. Лурия. – 2-е изд. – М.: МГУ, 1969. – 504 с.
5. Михайленко, А.А. История отечественной неврологии. Петербургская неврологическая школа / А.А. Михайленко. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2007. – 480 с.
6. Одинак, М.М. / М.М. Одинак, И.В. Литвиненко, А.Ю. Емелин, И.А. Лупанов, К.А. Колмакова // Патоморфологические изменения при деменции: приоритет отечественных исследователей // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 6, Вып. 2. – С. 28-34.
7. Судаков, К.В. Памяти академика П.К. Анохина / К.В. Судаков // Успехи физиол. Наук. – 1974. – Т.5, № 3. – С. 123-128.
8. Чудиновских, А.Г. Профессора кафедры душевных и нервных болезней Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии / А.Г. Чудиновских, В.К. Шамрей, М.М. Одинак. – СПб.: ВМедА, 2008. – 356 с.
9. Чудиновских, А.Г. Очерки истории кафедр психиатрии и нервных болезней Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии / А.Г. Чудиновских, М.М. Одинак, В.К. Шамрей / под ред. А.Б. Белевитина. – СПб.: ВМА, 2009. – 292.

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-99-100

## ДИНАМИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЦНС У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЕЙ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА РАЗНОГО ПОЛА

Предтеченская Е.В., Сорокина И.В., Айдагулова С.В., Гузев А.К.

*Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,  
Лаборатория фармакологических исследований НИОХ СО РАН, Новосибирск*

**Цель исследования:** оценить динамику морфологических изменений ЦНС у экспериментальных животных разного пола с длительной купризоновой интоксикацией.

**Материалы и методы.** В опыте использовались самцы и самки мышей линии C57BL/6 (по 20 особей) и нативные животные сходных характеристик. Купризоновая модель создавалась по известному протоколу. Длительность эксперимента – 12 нед. Первой точкой отсчета стало исследование на пике демиелинизации – 6 нед. Вторая точка отсчета – 12 нед. от начала купризоновой диеты.

Проведено гистологическое исследование образцов мозолистого тела с помощью трансмиссионной электронной микроскопии ультратонких срезов. На 37 и 84 дни воздействия купризона половина животных из каждой группы была выведена из эксперимента методом декапитации.

Изучение ультратонких срезов и получение электронограмм проводились при увеличении в 5000, 12000 и 30000 раз с помощью просвечивающего электронного микроскопа JEM 1400 (Jeol, Япония) с цифровой камерой Veleta (EMSIS, Германия) и программным обеспечением iTEM (Jeol, Япония). При анализе электронограмм отсчитано по 300 аксонов в каждой группе.

Результаты гистологического исследования.

*Самки: первая точка – пик демиелинизации (6 недель)*

В группе самок сформированы выраженные диффузные нарушения ультраструктуры миелина, олигодендроцитов и менее значительные признаки аксонопатии. Возле олигодендроцитов (ОДЦ), имеющих умеренные и выраженные нарушения ультраструктурной организации цитоплазмы, наблюдается отек межклеточного матрикса и значительная деградация миелина вплоть до его полного отсутствия. Ряд ОДЦ демонстрирует полный распад с образованием конденсированных структур высокой электронной плотности, в окружении разрушенных ОДЦ наблюдается грубая демиелинизация с минимальной прослойкой миелина вокруг нормальных аксонов. Сохраненные в небольшом количестве миелинизированные аксоны сопровождаются неравномерным расслоением миелиновой оболочки и появлением мегамитохондрий в аксонах.

*Самки: вторая точка – хроническая демиелинизация (12 недель)*

В группе самок с купризоновой интоксикацией сохраняются множественные участки клеточной гибели с наиболее выраженной демиелинизацией и валлеровой дегенерацией аксонов в данных зонах. Клеточные структуры проявляют признаки полного разрушения или явления конденсации органелл, что также свидетельствует о тяжелых дистрофических нарушениях, приводящих в дальнейшем к гибели. Наряду с этими дегенеративными нарушениями прослеживаются множественные участки с отсутствием патологических изменений или незначительными признаками отслойки миелина, а также интактные аксоны с тонкой миелиновой оболочкой, что можно расценивать как очаги спонтанной ремиелинизации. Аксоны без демиелинизации или с минимальными проявлениями соседствуют с полностью демиелинизированными или дегенерировавшими по валлерову типу аксонами, а также с участками, демонстрирующими признаки постепенного восстановления миелиновой оболочки (рис. 1).

Таким образом, у самок наибольшие морфологические изменения связаны с острой диффузной демиелинизацией, зарегистрированной на 6 нед. купризоновой диеты, в то время как на 12 нед. заметны признаки спонтанной ремиелинизации.

*Самцы: первая точка – пик демиелинизации (6 недель)*

Исследование в группе самцов с купризоновой интоксикацией на 6 неделе демонстрирует выраженные явления демиелинизации с явным нарушением ультраструктуры большого количества аксонов и участками валлеровой дегенерации. ОДЦ полиморфны, многие клетки со свободными рибосомами, что отражает повышение внутриклеточной регенерации. Аксоны, окружающие ОДЦ с подобными нарушениями, имеют более выраженные признаки повреждения миелина и аксонопатию.

*Самцы: вторая точка – хроническая демиелинизация (12 недель)*

Эта стадия купризоновой интоксикации у самцов смещает морфологическую картину в сторону тяжелых ультраструктурных поражений аксонов (аксонопатии) с множеством мелких митохондрий. Встречаются как слабо измененные миелиновые оболочки аксонов, так и аксоны в состоянии валлеровой дегенерации. Наиболее демонстративно для этой группы значительное увеличение количества астроцитов в мозолистом теле, что можно расценивать как распространенный астроглиоз. Астроциты часто располагаются рядом с сохранными олигодендроцитами (рис. 2).

Для всех групп животных был проведен морфометрический анализ (табл. 1).

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

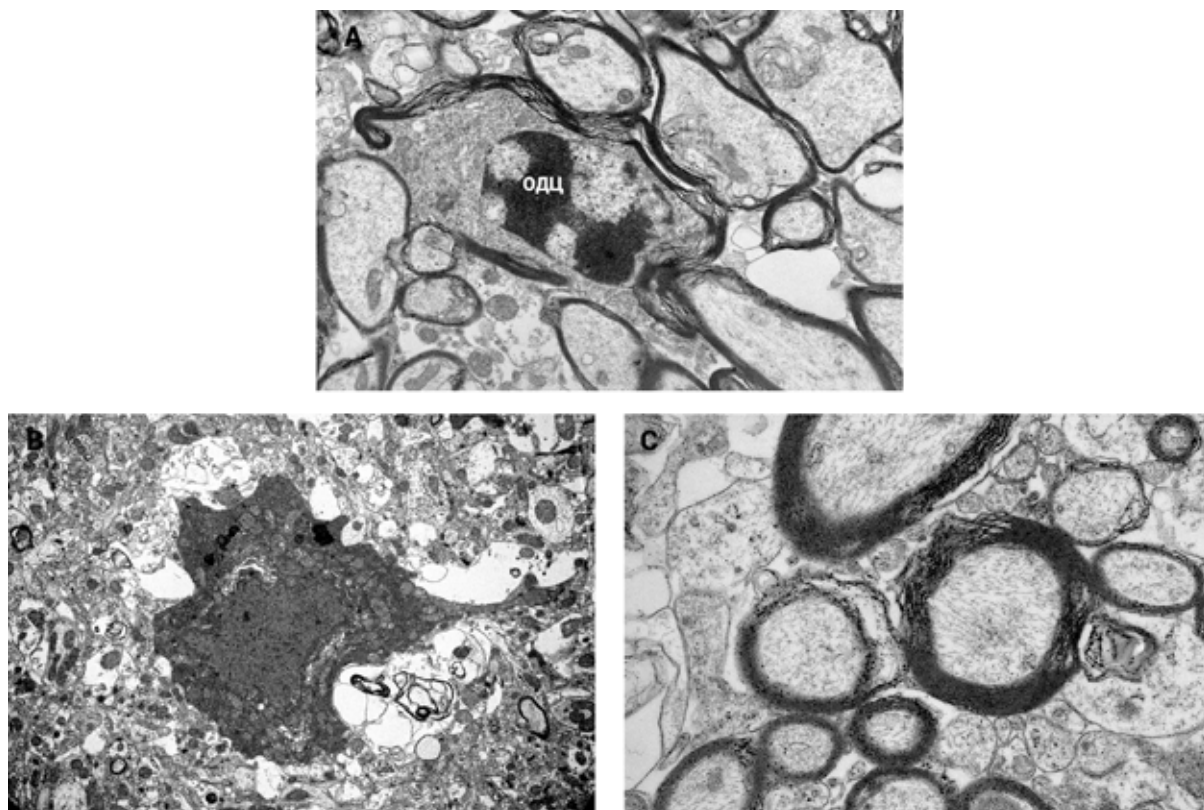


Рис. 1

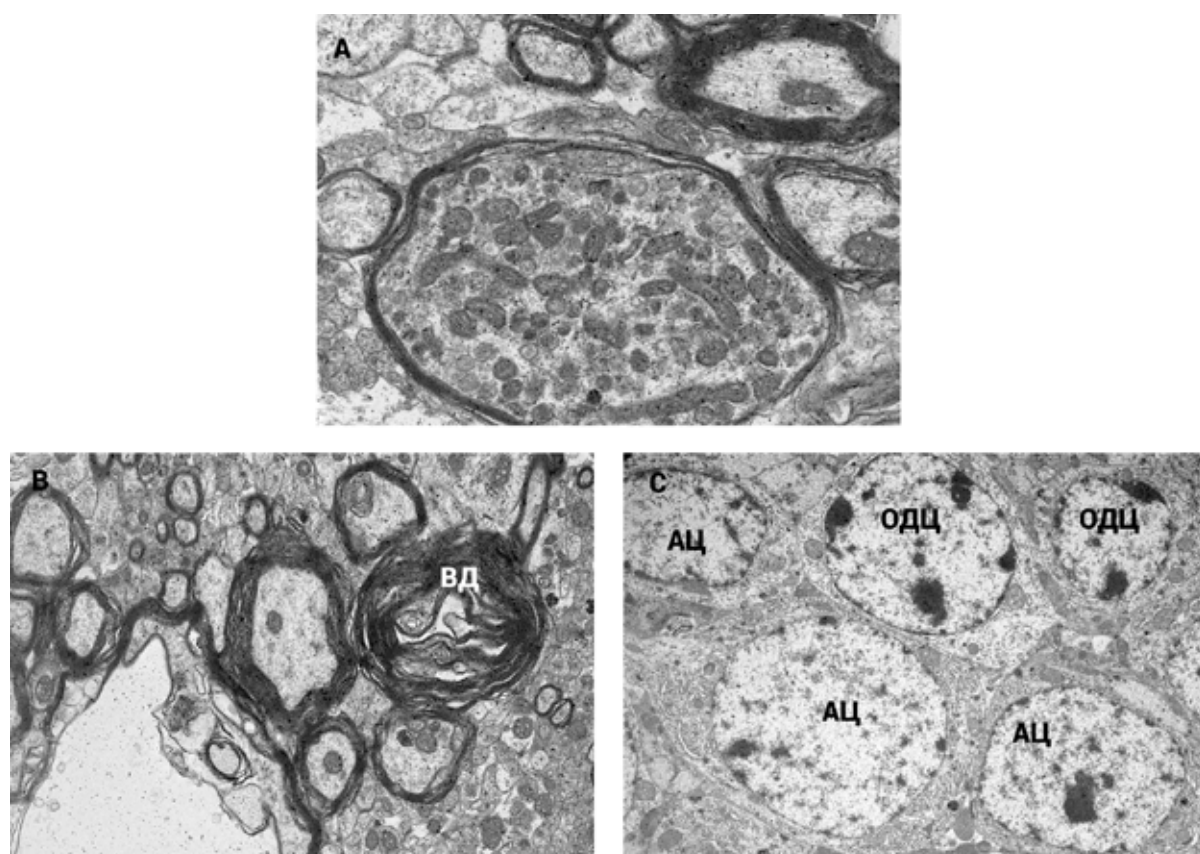


Рис. 2



Таблица 1

<b>Количество демиелинизированных аксонов в поле зрения (ув. 5000)</b>			
<b>Самки</b>		<b>Самцы</b>	
Интактный контроль	2,33±0,43	Интактный контроль	2,64±0,84
Купризон, 6 недель	59,46±2,84	Купризон, 6 недель	48,96±3,96
Купризон, 12 недель	18,71±2,10	Купризон, 12 недель	41,15±3,02
<b>Количество аксональных дегенераций в поле зрения</b>			
<b>Самки</b>		<b>Самцы</b>	
Интактный контроль	0,32±0,09	Интактный контроль	0,29±0,11
Купризон, 6 недель	0,52±0,15	Купризон, 6 недель	0,13±0,07
Купризон, 12 недель	2,19±0,28	Купризон, 12 недель	1,08±0,20

Таким образом, длительная купризоновая интоксикация у самок демонстрирует тяжелую демиелинизацию в острой стадии с умеренными признаками аксонопатии, а также восстановление структуры ОДЦ и миелина (спонтанная ремиелинизация) к 12 неделе. У самцов признаки валлеровой дегенерации с поражением миелина и аксонов прослеживаются как в остром периоде, так и на этапе хронической демиелинизации, однако наиболее заметным является процесс диффузного астроглиоза, что дает основание говорить как о классической нейродегенерации, так и об аккомпанирующем ненейрональном дегенеративном процессе.

#### Литература

- Hibbits N. Astroglisis during acute and chronic cuprizone demyelination and implications for remyelination. / N. Hibbits, J. Yoshino, T. Q. Le, and R. C. Armstrong // ASN Neuro. – 2012. – vol.4 – №6. – P.393–408.
- Hibbits N. Cuprizone demyelination of the corpus callosum in mice correlates with altered social interaction and impaired bilateral sensorimotor coordination.” / N. Hibbits, R. Pannu, T. J. Wu, and R. C. Armstrong // ASN Neuro.- 2009. – vol.1. – №3. – P.153–164.
- Armstrong R. C. Endogenous Cell Repair of Chronic Demyelination” / R. C. Armstrong, T. Q. Le, N. C. Flint, A. C. Vana, and Y.-X. Zhou // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 2006. – vol.65. – №3. – P.245–256.
- Skipuletz T. Cortical Demyelination Is Prominent in the Murine Cuprizone Model and Is Strain-Dependent / T. Skipuletz et al. // Am. J. Pathol. – 2008. – vol.172 – №4. – P.1053–1061.
- Kramann N. Laquinimod prevents cuprizone-induced demyelination independent of Toll-like receptor signaling / N. Kramann, L. Menken, L. Hayardeny, U.-K. Hanisch, and W. Връск, Neurol. // Neuroimmunol. Neuroinflammation. – 2016. – vol.3. – №3. P.e233.
- Bruck W. Reduced astrocytic NF-κB activation by laquinimod protects from cuprizone-induced demyelination / W. Връск et al. // Acta Neuropathol. -2012. – vol.124. – №3. – P. 411–424.
- Bando Y. Abnormal morphology of myelin and axon pathology in murine models of multiple sclerosis / Y. Bando et al. // Neurochem. Int. – 2015. – vol.81. – P.16–27.

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-101-103

## ВЫЯВЛЕНИЕ НЕМОТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ НА КЛАССИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Ставровская А.В., Ольшанский А.С., Ямщикова Н.Г., Гущина А.С.

*Научный центр неврологии, Москва*

**Введение.** Одним из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний (НДЗ) является болезнь Паркинсона (БП), занимающая по социальной значимости второе место после болезни Альцгеймера. Основными клиническими проявлениями данного заболевания являются двигательные расстройства, которые обусловлены гибелью дофаминергических нейронов черной субстанции среднего мозга и дегенерацией нигростриатного дофаминергического пути [2]. Вместе с тем, БП сопровождается также многочисленными немоторными симптомами, включая когнитивное снижение, а также аффективные и психотические расстройства [5].

Моделирование подобных неврологических расстройств на животных проводится с помощью различных стандартизованных процедур, которые позволяют имитировать специфические патологические проявления болезни и их поведенческие последствия. Одной из самых известных, «классических» моделей БП является модель с использованием 6-гидроксидофамина (6-OHDA). 6-OHDA – гидроксильированный аналог естественного нейротрансмиттера дофамина – на протяжении многих лет успешно используется в эксперименте при моделировании дегенерации центральных катехоламинергических проекций, включая нигростриатные системы *in vivo* и *in vitro* [9].

Для изучения функциональных нарушений при экспериментальном паркинсонизме обычно используется батарея поведенческих тестов, которая включает тесты для постуральной и вращательной асимметрии, дисфункции двигательного аппарата и сенсорных и когнитивных расстройств [6].

**Целью данной работы** было выявление немоторных нарушений у крыс с 6-OHDA-индуцированной моделью БП.

**Материалы и методы.** Моделирование БП проводилось на крысах линии Wistar в возрасте 3-4 месяца (n=18). Для получения паркинсонического синдрома крысам (n=9) вводили 6-OHDA (Sigma, США) в дозе 12 мкг в 3 мкл 0,05% раствора аскорбиновой кислоты в компактную часть черной субстанции (ЧС) мозга справа (AP=-4,8; L=1,9; V=8,0) [8]. Контрольным крысам (n=9) вводили физиологический раствор в том же объеме.

Изучение полученных нарушений поведения проводили с помощью теста «сужающаяся дорожка» (СД) [3]. Полученные данные обрабатывали в программе Statistica 12, используя однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующими апостериорными сравнениями по критерию Тьюки и Фишера. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Через 4 недели после введения 6-OHDA, на фоне развившегося паркинсонического синдрома [4], проводили тест СД. В этом тесте крысу помещают на широкий конец приподнятой над полом сужающейся двухуровневой планки и оценивают способность экспериментального животного преодолеть дистанцию до укрытия, расположенного на узком конце планки. Было показано, что крысы с моделью БП преодолевали путь до укрытия за значительно большее время, чем контрольные животные (рис. 1).

Кроме этого, была проведена оценка психоэмоционального состояния животных с присвоением баллов по шкале невротизации [1]. Учитывались проявления «нестандартной» поведенческой активности животного, которые могли быть отнесены к внешним признакам невротического состояния: повороты головы из стороны в сторону или вверх-вниз, жевательные движения, активное обнюхивание и лизание установки, повороты вокруг своей оси, плячение, аутогруминг и др. На рис. 2 видно, что число баллов по шкале невротизации у крыс с моделью БП значительно больше, чем у контрольных животных.

**Обсуждение.** Развитие паркинсонизма, помимо расстройств в двигательной сфере, закономерно связано также с нарушениями эмоционального состояния [10]. Возникновение этих нарушений объясняется тем, что, наряду с дегенеративными изменениями нигростриатной системы мозга, при паркинсонизме различного генеза (в том числе и при БП) имеет место вовлечение мезолимбической дофаминергической системы.

Немоторные нарушения сопровождают все стадии БП и в ряде случаев опережают манифестацию двигательных расстройств на 5–10 и более лет [7]. Среди часто встречаемых когнитивных нарушений, наблюдаемых на ранних стадиях БП, отмечаются замедление психических процессов (брадифрения), ухудшение внимания, нарушение запоминания [5]. С прогрессированием заболевания усиливаются нарушения когнитивных функций (преимущественно «лобно-подкоркового» типа), происходит более грубое снижение внимания, памяти, ориентации и мышления. Существенно ухудшается способность к запоминанию и извлечению информации, усиливаются зрительно-пространственные нарушения. В связи с этим роли недвигательных проявлений в ранней диагностике и прогнозе развития БП в последние годы придается существенное значение.

БП характеризуется не только поражением дофаминергической системы, но также вовлечением в патологический процесс ацетилхолинергической, норадренергической и глутаматных медиаторных систем. Хотя 6-OHDA является селективным токсином дофаминергических нейронов, он в той или иной степени повреждает другие катехоламинергические нейроны [9], в частности, норадренергические, что приводит в том числе и к формированию различных когнитивных и аффективных расстройств. В большинстве исследований 6-OHDA-индуци-

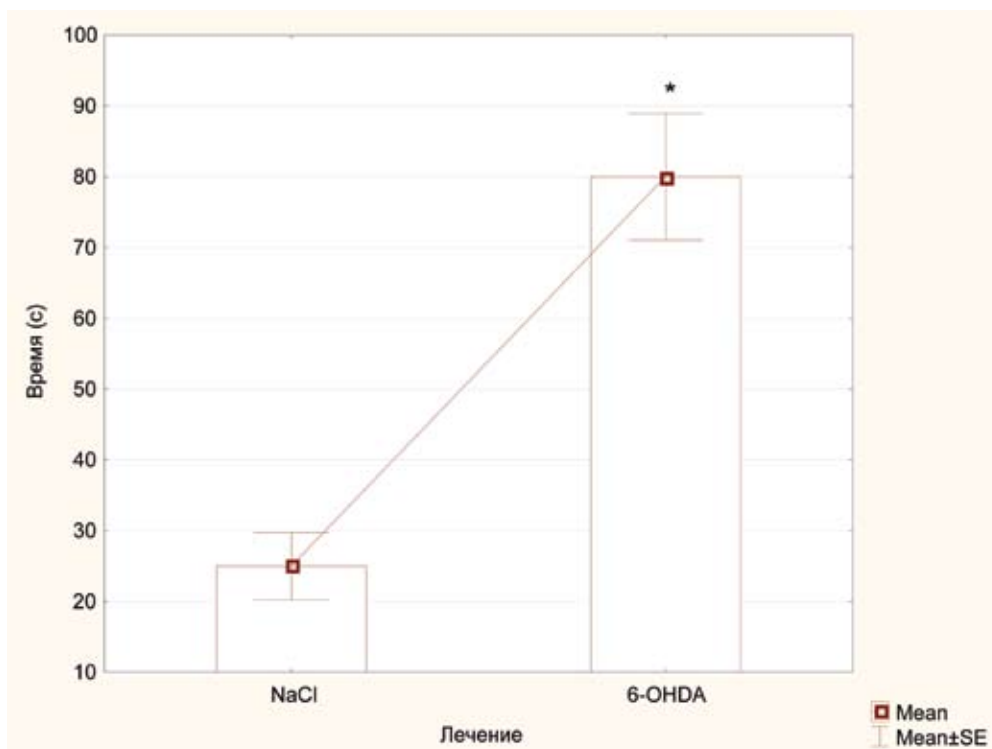


Рис. 1. Время прохождения дистанции по «СД»  
NaCl – контрольные крысы, 6-OHDA – крысы с моделью БП.  
\* – статистически значимые различия между группами при  $p \leq 0,05$ .

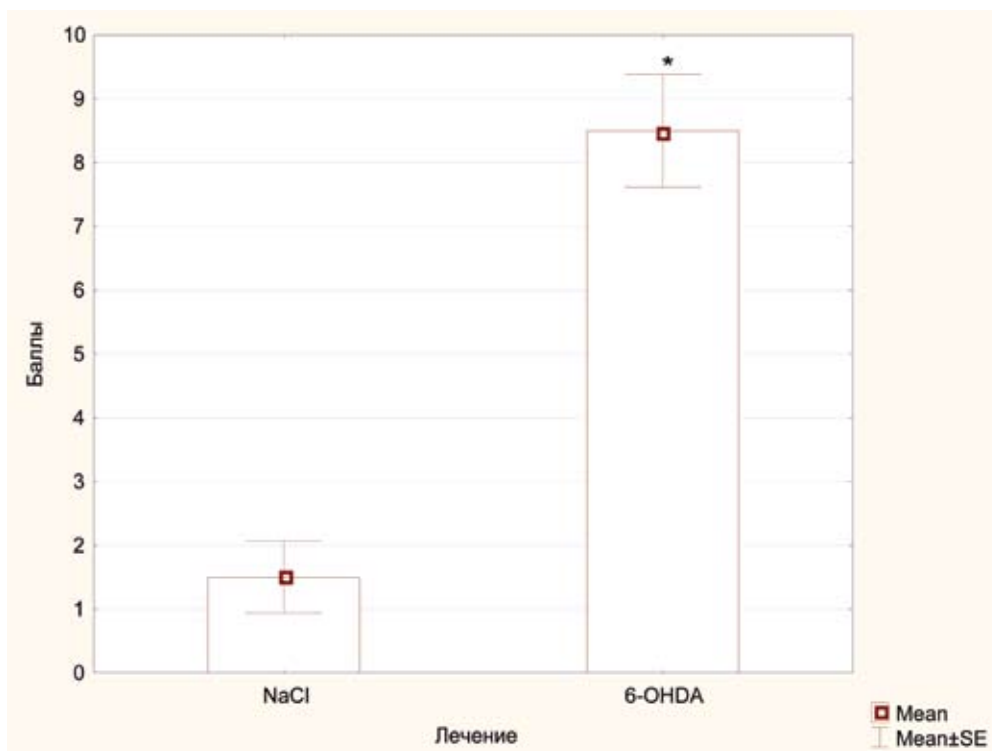


Рис. 2. Оценка изменения психо-эмоционального состояния крыс с моделью БП.  
Остальные обозначения, как на рис. 1

рованная модель БП использовалась для изучения двигательных нарушений. Однако, использование нами теста СД выявило наличие «нестандартной» поведенческой активности крыс с моделью БП. Во время тестирования у них наблюдались стереотипные движения головой, интенсивное обнюхивание и лизание установки, стереотипные жевательные движения, длительные замирания и др. Животные либо вовсе отказывались от движения по дорожке, либо преодолевали расстояние до укрытия за значительно более длительное время, чем контрольные.

Таким образом, тест СД позволил оценить не только двигательные нарушения, но и объективизировать определенные психоэмоциональные изменения у животных, вызванные интранигральным введением 6-ОНДА.

**Заключение.** Использование теста СД в комплексном поведенческом тестировании крыс с 6-ОНДА-индуцированной моделью БП расширяет возможности выявления различных психоневрологических нарушений, в том числе не моторного характера.

**Благодарность.** Работа подготовлена при поддержке программы Президиума РАН № 44 «Фундаментальные механизмы возрастной нейропластичности и разработка новых подходов к диагностике и лечению возраст-зависимых заболеваний мозга».

### Литература

1. Болотова, В.Ц. Биологическая модель экспериментального невроза у лабораторных животных / В.Ц. Болотова, В.А. Крауз, Е.Б. Шустов // Биомедицина. – 2015. – №1. – С. 66-80.
2. Иллариошкин, С.Н. Конформационные болезни мозга // М.: ЯнусК. – 2003.
3. Ставровская, А.В. Повреждение перивентрикулярного белого вещества мозга как модель детского церебрального паралича / А.В. Ставровская, Д.Н. Воронков, А.С. Гущина, Н.Г. Ямщикова, А.С. Ольшанский // Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей (по материалам IV Национального конгресса). – 2017. – С. 285-291.
4. Ставровская, А.В. Морфохимическая оценка результатов нейротрансплантации при экспериментальном паркинсонизме / А.В. Ставровская, Д.Н. Воронков, Н.Г. Ямщикова, А.С. Ольшанский, Р.М. Худоерков, Л.Г. Хаспеков, С.Н. Иллариошкин // Анн. клин. и эксперим. неврол. – 2015. – №2. – С. 28-32.
5. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврол. журнал. – 2006. – № 1. – С. 5-12.
6. Allbutt, H. Use of the narrow beam test in the rat, 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease / Allbutt H., Henderson J. // Journal of Neuroscience Methods. – 2007. – №159. – С. 195-202.
7. Chaudhuri, K.R. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management / Chaudhuri K.R., Healy D.J., Schapira A.H.V. // Lancet Neurol. – 2006. – №5. – С. 235-245.
8. Paxinos, G. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates / Paxinos G., Watson C. // Academic Press. – 1998.
9. Schober A. Classic toxin-induced animal models of Parkinson's disease: 6-OHDA and MPTP // Cell Tissue Res. – 2004. – № 318. – С.215-224.
10. Stein, M.B. Anxiety disorders in patients with Parkinson disease / Stein M.B., Heuser I.J. // Am. J. Psychiatry. – 1990. – №147(2). – С. 217-220.

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-104-106

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Степанов Я.А.<sup>1</sup>, Эрдниев Л.П.<sup>1</sup>, Мокшанов И.В.<sup>1</sup>, Микшта А.Ю.<sup>1</sup>, Нельга И.А.<sup>1</sup>,  
Ивашёв И.П.<sup>1</sup>, Литвиненко И.В.<sup>2</sup>, Цыган Н.В.<sup>2,3</sup>, Степанова Н.В.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>33 Центральный научно-исследовательский испытательный институт, г. Вольск-18

<sup>2</sup>ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова, г. Гатчина, Ленинградская область

<sup>4</sup>В/ч 71432, г. Вольск-18

**Введение.** Черепно-мозговые травмы (ЧМТ) различного генеза являются одной из самых частых патологий, возникающих в ходе боевых действий. Исследования вооруженных конфликтов последних лет показали, что число пострадавших от политравмы вследствие воздействия поражающих факторов взрывного типа действия может достигать 80-90%, среди которых ЧМТ без проникающих ранений может составлять до 80% случаев [1, 3-5].

Одной из актуальных проблем медицинской помощи при политравме является выбор анестезиологического пособия, при этом вопрос об эффектах агонистов опиоидных рецепторов неоднозначен. Основной объем медицинской помощи при тяжелой степени тяжести ЧМТ осуществляют в специализированных отделениях, при легкой ЧМТ в остром периоде необходима симптоматическая терапия. Вопрос антиноцицептивной защиты наиболее актуален для ЧМТ средней степени тяжести – ушиба головного мозга средней степени тяжести, – ввиду очевидной опасности таких осложнений применения агонистов опиоидных рецепторов, как повышение ВЧД и угнетение дыхания вплоть до апноэ, а также усиления травматической глутаматной эксайтотоксичности [9, 10].

**Цель исследования.** Оценить эффективность внутривенной анестезии модельным агонистом опиоидных рецепторов при черепно-мозговой травме в остром периоде на доклиническом уровне.

### Задачи исследования:

- произвести моделирование закрытой черепно-мозговой травмы средней степени тяжести на белых крысах;
- оценить изменения чувствительности белых крыс к модельному агонисту опиоидных рецепторов по критерию глубокой анестезии (ED).

**Материалы и методы.** Исследование выполняли в стандартных лабораторных условиях: при температуре воздуха от +18°C до +24°C, относительной влажности воздуха 40-60% [2]. В экспериментах использовали клинически здоровых самцов белых крыс с массой тела от 0,18 до 0,30 кг. В подготовительный период постановки экспериментов производили подбор и подготовку животных, прошедших карантин не менее 10 дней и клиническое обследование, а также подготовку и проверку технических и материальных средств обеспечения опыта. Определяли массу тела животных с погрешностью не более ±1%. После животных разделили на две группы: экспериментальная (ЧМТ+анестезия); контрольная (анестезия).

Моделирование травматических повреждений головного мозга на белых крысах осуществляли по ранее использовавшейся [6] модели “weight-drop model” [10]. После моделирования средней степени тяжести ЧМТ (масса груза – 400 г, расстояние падения груза – 35 см) в остром периоде, т.е. в первые минуты после травмы, оценивали чувствительность животных к внутривенной анестезии. В качестве объекта исследования был выбран модельный образец (МО) из группы агонистов опиоидных рецепторов по критерию выраженного эффекта глубокой анестезии, т.е. бездвиживание, боковое положение, отсутствие реакции на внешние раздражители, снижение роговичного рефлекса.

Внутривенное введение водных растворов МО белым крысам в острый период ЧМТ осуществляли в проксимальный отдел боковой вены хвоста. Относительный объем введения раствора животным составил 0,5 мл·Чкг<sup>-1</sup> [7]. После оценки фармакометрических характеристик образца, производили исследования быстродействия и продолжительности действия МО при введении в дозе 1 ED<sub>50</sub>, соответствующей для группы животных без ЧМТ и после ЧМТ.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты исследований оценки чувствительности к МО представлены в табл. 1, 2.

Таблица 1.

Изменение эффективности модельного агониста опиоидных рецепторов при черепно-мозговой травме.

Вид животных	Воздействующая доза*	Количество животных с эффектом	Общее количество животных	Коэффициент изменения эффективности
Белая крыса	0,08 ED <sub>50</sub>	0	5	4,3
	0,24 ED <sub>50</sub>	7	13	
	0,80 ED <sub>50</sub>	4	4	

\* – относительно 1 ED<sub>50</sub> МО контрольной группы животных без черепно-мозговой травмы

Таблица 2.

*Временные показатели действия модельного агониста опиоидных рецепторов при внутривенном введении в дозе 1 ED<sub>50</sub>*

Вид животных	Группа животных	Время достижения эффекта глубокой анестезии, с (M±m)	Время сохранения эффекта глубокой анестезии, мин (M±m)
Белая крыса	Экспериментальная (n=7)	1,4±0,7*	2,1±0,7*
	Контрольная (n=6)	32,0±2,3	6,0±2,4

\* – различия с контрольной группой достоверны при  $p \leq 0,05$

Анестезия у белых крыс на фоне ЧМТ протекала с явным прогрессированием проявлений очаговой симптоматики ЦНС: при введении доз, вызывающих эффект глубокой анестезии, наблюдали хвостовой симптом Штрауба во время инъекции рецептурой. В целом, клиническую картину воздействия МО при ЧМТ можно описать как изменение и извращение целевого эффекта в сравнении с контрольной группой животных. У всех биообъектов с развитием глубокой анестезии наблюдали побочный эффект в виде центрального паралича.

Анализ данных табл. 1 свидетельствует о значительном повышении чувствительности организма по критерию глубокой анестезии к исследуемому образцу при ЧМТ – более чем в 4 раза. Обращает на себя внимание вероятность целевого эффекта 53,8 % при введении МО в дозе, значительно меньшей 1 ED<sub>50</sub> относительно группы животных без ЧМТ (0,24 ED<sub>50</sub>).

Данные табл. 2 свидетельствуют о достоверном уменьшении времени достижения и сохранения эффекта глубокой анестезии при внутривенном введении МО в дозе 1 ED<sub>50</sub> у белых крыс при ЧМТ. Несмотря на усиление быстрого действия, продолжительность анестезии снизилась в 3 раза, что можно объяснить несостоятельностью механизмов резистентности к проявлению целевого эффекта и их частичной реализации при сохранении эффекта.

Таким образом, в ходе выполненного исследования оценена эффективность внутривенной анестезии модельным агонистом опиоидных рецепторов при черепно-мозговой травме на доклиническом уровне, в результате:

1. Произведено моделирование закрытой черепно-мозговой травмы средней степени тяжести на белых крысах по прошедшей ранее валидацию модели “weight-drop model”.

2. Оценена чувствительность белых крыс к модельному агонисту опиоидных рецепторов по критерию глубокой анестезии (ED), выявлено изменение ED в 4,3 раза. Временные характеристики эффекта глубокой анестезии изменяются при черепно-мозговой травме в виде усиления быстрого действия и ослабления продолжительности эффекта.

#### Литература

- Бисенков, Л.Н. Особенности оказания хирургической помощи пострадавшим с минно-взрывными ранениями в армии Республики Афганистан / Л.Н. Бисенков, Н.А. Тынянкин // Воен.-мед. журн. – 1992. – №1. – С. 19-22.
- ГОСТ 12.1.005-88 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны. – Введ. 1989-01-01 (переиздание 2008-01-01). – М.: Стандартинформ, 2008. – 95 с.
- Литвиненко, И.В. Военно-врачебная экспертиза военнослужащих с последствиями закрытых черепно-мозговых травм / И.В. Литвиненко, С.Н. Базилевич, К.М. Наумов [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2018. – Т. 5. – С. 15-21.
- Нечаев, Э.А. Классификация и общая характеристика взрывных поражений / Э.А. Нечаев, И.Д. Косачев // Труды Воен.-мед. акад. – 1994. – Т. 236. – С. 8-30.
- Самохвалов, И.М. Анестезиологическая и реаниматологическая помощь пострадавшим с политравмой / И.М. Самохвалов, А.В. Щеголев, С.В. Гаврилин [и др.]. – СПб.: Информ. Мед, 2013. – 144 с.
- Степанов, Я.А. Оценка острой токсичности этилового спирта на фоне влияния черепно-мозговой травмы / Я.А. Степанов, А.Ю. Микшта, Л.П. Эрдниев [и др.] // Материалы Всерос. науч.-практ. конф. «Медико-биологические проблемы обеспечения химической безопасности Российской Федерации». – СПб., 2017. – С. 224-226.
- Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – М., 2012. – 832 с.
- Blaha, M. Intracranial pressure and experimental model of diffuse brain injury in rats / M. Blaha, J. Schwab, O. Vajnerova [et al.] // Korean Neurosurg. – 2010. – Vol. 47 – P. 7-10.
- Olney, J.W. New mechanisms of excitatory transmitter neurotoxicity / J.W. Olney // J. Neural. Transm. – 1994. – Vol. 43. – P. 47-51.
- Palmer, G. Neuroprotection by NMDA receptor antagonists in a variety of neuropathologies / G. Palmer // Curr. Drug Targets. – 2001. – Vol. 2, N3. – P. 241-271.

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-107-108

## ХРОНИЧЕСКАЯ ТАЗОВАЯ БОЛЬ У ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП НА ПРИМЕРЕ г. МАХАЧКАЛА

Ханмурзаева С.Б., Ханмурзаева Н.Б.

*Дагестанский ГМУ, г. Махачкала*

**Актуальность.** Синдром хронической тазовой боли (СХТБ) представляет собой широко распространенное состояние. Причины возникновения СХТБ разнообразны и включают перенесенные гинекологические и урологические заболевания и поражение органов малого таза, мышечно-тонические нарушения с формированием стойкого напряжения мускулатуры спины и поясницы, сопровождающегося нарушением осанки и биомеханики позвоночника [2]. Развитию хронического болевого синдрома любой локализации способствуют индивидуальные особенности эмоциональной сферы, в частности, беспокойство, тоска, тревога [4,5]. Вегетативная дисфункция нервной системы является результатом хронического болевого синдрома, который в свою очередь оказывает эмоциональную нагрузку [3]. СХТБ и аффективные нарушения могут сопровождаться вегетативной дисфункцией, обусловленной, в т. ч., гормональными изменениями организма женщины [1].

**Цель исследования:** изучение характера вегетативных и аффективных нарушений при синдроме ХТБ у женщин различных возрастных групп.

**Материал и методы.** Наблюдались 76 женщин, среди них 24 – детородного возраста (средний возраст –  $37,4 \pm 6,3$  лет; 1-я группа) и 25 – в постменопаузальном периоде (средний возраст –  $58,2 \pm 7,3$  лет; 2-я группа) с СХТБ. Диагноз СХТБ устанавливался в соответствии с определением ICS [8]. Критерии включения: возраст 18-75 лет; наличие боли в области промежности и половых органов; интенсивность болевого синдрома, способное уменьшить качество жизни пациенток, тем самым ограничивая их полноценное повседневное функционирование; длительность болевого синдрома не менее шести месяцев. Критерии исключения: возраст моложе 18 лет; беременность или послеродовой период; острое воспалительное, хирургическое, урологическое или гинекологическое заболевание, подтвержденное результатами клинического наблюдения или инструментального обследования; онкологическое заболевание. Контрольную группу составили 27 женщины ( $48,5 \pm 9,2$  лет) без СХТБ.

Все больные были осмотрены профильными специалистами (уролог, хирург, гинеколог). Для исключения органической соматической патологии использовались методы КТ и УЗИ органов малого таза, биохимические исследования. С целью оценки неврологического статуса был включен неврологический клинический осмотр, интенсивности болевого синдрома оценивалась в соответствии с Визуально-аналоговой шкалой (ВАШ), частоты эпизодов боли, их длительности и цикличности.

Оценка состояния вегетативной нервной системы включала регистрацию в покое частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД соответственно), с использованием тестов Ашнера, Вальсальвы, ортостатической пробы и расчета индекса Кердо [2]. Наличие и выраженность тревожных нарушений оценивали на основании опросника Гамильтона (НАМ-А), астении – модифицированной шкалы астении (MFI).

Результаты обработаны статистически при помощи программного пакета SPSS 17.0.

**Результаты и их обсуждения.** Длительность заболевания составила  $17,4 \pm 5,3$  и  $18,4 \pm 7,3$  мес. в 1-ой и 2-ой группах соответственно (отличия недостоверны). Интенсивность боли по ВАШ не различалась в 1-ой и 2-ой группах ( $65,4 \pm 11,2$  и  $59,5 \pm 10,4$  балла соответственно).

Все пациентки включенные в исследование, за исключением группы сравнения, отмечали частые, длительные (продолжительность – более чем половины времени бодрствования) боли в нижней части поясницы, ягодицах, промежности тупого монотонного характера. Провоцирующие факторы назвали 9 больных из 1-ой и 10 больных – 2-ой групп (37,5% и 41,7%; отличия недостоверны). Боль усиливалась при длительном стоянии, ходьбе, в жаркое время, непосредственно во время или после половой активности. В 1-ой группе – накануне менструации или непосредственно после нее. У пятерых пациенток из обеих групп наблюдалось по время или после мочеиспускания или дефекации усиление боли.

Фоновые показатели ЧСС, САД и ДАД у больных обеих групп достоверным образом не отличались, однако, у пациенток первой группы были зафиксированы более высокие значения указанных показателей. По итогу исследования вегетативной нервной системы, а в частности ее функционирования нами установлены признаки дистонии. У 18 (75,0%) пациенток 1-ой группы имела место симпатическая направленность дистонии, во 2-ой группе – у 5 (20,0%;  $p < 0,05$ ); во 2-ой группе преобладала парасимпатикотония ( $n=20$ ; 80,0%). При проведении функциональных проб для оценки состояния вегетативной системы, оказалось, что в 1-ой группе имела место симпатикотония (тахикардия, тахипное, умеренная артериальная гипертензия). Пробы Ашнера и Вальсальвы указывали на активацию парасимпатической нервной системы ( $p < 0,05$  по сравнению со 2-ой группой). Во 2-ой группе имелись признаки парасимпатической активации.

Различные проявления астении оказались характерными больных обеих групп, в той или иной степени выраженности они имелись у 19 (79%) и 22 (88%) больных соответственно (табл. 2). Показатели выраженности астении существенно не отличались между группами и имели практическую выраженность по различным доменам в обеих группах. При этом показатели, полученные при обследовании больных 1-ой и 2-ой групп достоверно отли-

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

чались от таковых в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что в контроле выраженность астении соответствовал нормальным значениям. Уровень тревожности у больных 1-ой и 2-ой групп оказался достоверно выше, чем в контроле ( $p < 0,05$  для обоих показателей), при этом достоверные различия между группами отсутствовали.

При анализе характера астенического синдрома оказалось, что его выраженность (суммарные значения по всем доменам опросника MFI-20) не имела статистически значимой связи с интенсивностью болевого синдрома ( $r = 0,166$ ;  $p > 0,05$ ), однако положительно коррелировала с длительностью болевого синдрома ( $r = 0,412$ ;  $p < 0,05$ ).

Таблица 1

Результаты исследования состояния вегетативной нервной системы у наблюдавшихся больных

Показатели	1 группа	2 группа	Контрольная группа
ВАШ, мм	65,4±11,2	59,5±10,4	-
ЧСС уд в мин	82,4±9,2	79,2±8,3	76,4±7,1
САД мм рт. ст.	134,5±11,5	139,7±11,5	129,8±10,5
ДАД мм рт. ст.	76,1±7,2	78,1±8,4	69,7±6,9
Индекс Кердо	15,3±4,2 <sup>⊗</sup>	7,4±3,2 <sup>*⊗</sup>	6,3±3,2
Проба Ашнера (уд. в мин)	-2,4±1,4	-7,4±2,1 <sup>*</sup>	-8,5±2,1
Проба Вальсальвы (уд. в мин)	-1,9±1,1	6,7±2,8 <sup>*</sup>	8,2±2,0
ЧСС ортостаз (уд. в мин)	12,4±3,3	6,3±2,9 <sup>*⊗</sup>	8,5±1,7
САД ортостаз (мм рт ст)	6,5±1,4 <sup>⊗</sup>	-8,5±10,1 <sup>*</sup>	-10,4±1,8
САД ортостаз (мм рт ст)	7,4±1,1 <sup>⊗</sup>	-5,8±1,2 <sup>*</sup>	3,7±1,0 <sup>⊗</sup>

\* – различия между группами достоверны ( $p < 0,05$ )

⊗ – различия достоверны по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ )

Таблица 2.

Результаты оценки выраженности астении и тревожности (опросники MFI – 20 и HAM-A)

Показатель (баллы)	1 группа	2 группа	Контроль
Общая астения	7,5±3,2 <sup>*</sup>	8,1±1,2 <sup>*</sup>	2,0±1,8
Физическая астения	6,9±2,9 <sup>*</sup>	7,1±2,0 <sup>*</sup>	1,1±0,5
Пониженная активность	6,4±1,9 <sup>*</sup>	7,2±1,6 <sup>*</sup>	1,4±0,6
Сниженная мотивация	5,9±1,0 <sup>*</sup>	6,4±2,1 <sup>*</sup>	0,8±0,3
Психическая астения	7,9±1,2 <sup>*</sup>	8,1±2,4 <sup>*</sup>	1,5±0,4
Уровень тревоги (HAM-A)	8,2±2,2 <sup>*</sup>	9,3±1,8 <sup>*</sup>	1,6±0,5

\*- отличия достоверны по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ )

Наличие СХТБ в определенной степени ограничивало повседневную активность больных, затрудняло выполнение повседневных бытовых работ и служебной деятельности, однако ни у одной из пациенток не явилось причиной оформления группы инвалидности или прекращения трудовой деятельности. Нарушение ночного сна оказались характерны и проявились трудностью засыпания, частыми пробуждениями среди ночи, как результат и отсутствием чувства отдыха после сна.

Корреляционная связь между частотой пробуждений среди ночи, продолжительностью ночного сна и интенсивностью боли по ВАШ отсутствовала ( $r = -0,056$ ;  $r = 0,079$ ;  $p > 0,05$ ). Более тесная связь имела между выраженностью диссомнических и вегетативных расстройств, однако, она также не носила достоверного характера ( $r = 0,279$ ;  $p > 0,05$ ).

Астении в различной степени проявилась у обследованных пациенток обеих групп, в той или иной степени выраженности они имелись у 19 (79%) и 22 (88%) больных соответственно.

При анализе характера астенического синдрома оказалось, что его выраженность (суммарные значения по всем доменам опросника MFI-20) не имела статистически значимой связи с интенсивностью болевого синдрома ( $r = 0,166$ ;  $p > 0,05$ ), однако положительно коррелировала с длительностью болевого синдрома ( $r = 0,412$ ;  $p < 0,05$ ).

**Выводы.** СХТБ – распространенный среди женщин различных возрастных групп клинический синдром. У всех обследованных больных имеются признаки вегетативной дистонии. Преимущественно наблюдался смешанный тип вегетативных нарушений, однако, у женщин детородного возраста имело место преобладания симпатической нервной системы, тогда как у больных старшего возраста преобладала парасимпатическая направленность нарушений. Имеется зависимость выраженности тревожного расстройства от выраженности вегетативных нарушений. Фоновые значения ЧСС, САД, ДАД существенно не отличаются у женщин различного возраста с ХТБ, и не носят достоверных отличий от соответствующих показателей в контрольной группе. Использование функциональных нагрузочных проб позволило различиям между группами приобрести достоверный характер. Резюмируя мы пришли к тому, что для уточнения характера направленности и выраженности у женщин с СХТБ вегетативных нарушений применение специализированных нагрузочных проб и тестов будет целесообразно.



### Литература

1. Болотов А. В. Неврологические аспекты синдрома хронической тазовой боли у женщин: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2005. 114 с.
2. Извозчиков С. Б. Невоспалительный синдром хронической тазовой боли у мужчин: неврологические аспекты урологической проблемы: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2007. 117 с.
3. Ханмурзаева С.Б., Абусуева Б.А., Камчатнов П.Р. Синдром хронической тазовой боли у женщин различных возрастных групп. Медицинский алфавит. Неврология и психиатрия. 2016; 26(289); 4: 26-31.
4. Ханмурзаева С.Б., Абусуева Б.А., Ханмурзаева Н.Б. Вегетативные и аффективные расстройства при синдроме ХТБ у женщин. Материалы 65-й Всероссийской юбилейной научной конференции молодых ученых с международным участием 2017, 188-190;
5. Chen I., Money D., Yong P. et al. An Evaluation Model for a Multidisciplinary Chronic Pelvic Pain Clinic: Application of the RE-AIM Framework. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2015; 37 (9): 804–9

*DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-109-111*

## ОТСРОЧЕННЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ УЛУЧШЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ В ОНКОХИРУРГИИ

Цыган Н.В.<sup>1,2</sup>, Яковлева В.А.<sup>1</sup>, Элесханов И.Р.<sup>1</sup>, Гунят Р.Я.<sup>3</sup>, Фуфаев Е.Е.<sup>1</sup>,  
Гаглоева Т.Д.<sup>2</sup>, Гаврилов П.С.<sup>4</sup>, Дзидзава И.И.<sup>1</sup>, Литвиненко И.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ВмедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург,

<sup>2</sup>Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова, Гатчина,

<sup>3</sup>Городской клинический онкологический диспансер,

<sup>4</sup>ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

В Европе от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ежегодно умирает более 4 млн. человек. В то же время, в целом ряде развитых стран произошло существенное снижение количества смертей от ССЗ и они уступили свою лидирующую позицию среди причин летальности: по последним данным в 12 странах Западной Европы мужчины чаще умирают от онкологических заболеваний, чем от ССЗ [1]. В 2017 г. в Российской Федерации контингент больных онкологическими заболеваниями составил 2,5% населения страны, из них впервые выявлено 617177 случаев злокачественных новообразований. Прирост данного показателя по сравнению с 2016 г. составил 3,0%. При этом также отмечается рост доли пациентов, кому диагноз был установлен на ранних (I-II) стадиях, а также снижение однодневной летальности на 0,7% в сравнении с показателями 2016 г. [2]. Вместе с многообещающим ростом показателей контроля выживаемости, сохраняет свою актуальность проблема последствий хирургического, химио- и радиотерапевтического лечения; увеличивается значимость периоперационных состояний, влияющих на послеоперационную реабилитацию.

Самым частым клиническим типом послеоперационной мозговой дисфункции являются отсроченные когнитивные нарушения (также обозначаемые как послеоперационная когнитивная дисфункция) (рис.).



Рис. Патогенетические варианты и клинические типы послеоперационной мозговой дисфункции при хирургических операциях (адапт. из [3]).

В 1955 г. Bedford P. впервые описал состояние пожилых людей, у которых были отмечены нарушения когнитивных функций после хирургических операций в условиях общей анестезии [4]. А в 1983 г. L.A. Jacobs et al. описали послеоперационное улучшение когнитивных функций при эндартерэктомии [5]. Интересно, что по результатам наблюдений Jacobs L.A. et al., послеоперационное улучшение когнитивных функций было более значительно у пациентов, имевших гемодинамически значимый каротидный стеноз, в сравнении со случаями операций по поводу гемодинамически незначимых стенозов. В исследовании Kang H.W. et al. (2017) у 23% пациентов, перенесших робот-ассистированную лапароскопическую радикальную простатэктомию по поводу рака простаты, были диагностированы отсроченные когнитивные нарушения [6]. При этом по данным Shin D.W. et al. (2018) при

радикальной простатэктомии отмечалось послеоперационное улучшение когнитивных функций как через 3, так и через 12 месяцев после хирургической операции [7]. Послеоперационное улучшение когнитивных функций было зарегистрировано Liimatainen J. et al. (2016) после операции протезирования аортального клапана по поводу аортального стеноза [8]. По данным Plas M. et al. (2017), через 3 месяца после хирургической операции по поводу онкологического заболевания у 12% пациентов отмечались отсроченные когнитивные нарушения, а у 53% пациентов – послеоперационное когнитивное улучшение [9].

На сегодняшний день существуют критерии диагностики отсроченных когнитивных нарушений (International Society of Postoperative Cognitive Dysfunction) – снижение показателей нейропсихологического тестирования в послеоперационном периоде не менее чем на 10% от дооперационного уровня). Что касается улучшения когнитивных функций, нам не удалось найти единых рекомендаций по их диагностике. Plas M. et al. (2017) рассматривали как улучшение увеличение балла по данным нейропсихологического тестирования на более чем 25% в более чем 2 различных тестах [9].

Нами было проведено исследование частоты отсроченных когнитивных нарушений и послеоперационного улучшения когнитивных функций у 33 пациентов (22 мужчины, 11 женщин), чей средний возраст составил 65 [55; 75] лет. Всем пациентам в плановом порядке выполняли хирургические операции по поводу онкологических заболеваний, для оценки когнитивных функций в периоперационном периоде проводили динамическое нейропсихологическое тестирование по шкале MoCA, в качестве критерия послеоперационного улучшения когнитивных функций мы использовали увеличение балла по шкале MoCA на более чем 15% по сравнению с результатами тестирования в предоперационном периоде. Отсроченные когнитивные нарушения были диагностированы у 11 (30%) пациентов, послеоперационное улучшение когнитивных функций – у 5 (15%) пациентов. Необходимо отметить, что послеоперационное улучшение когнитивных функций может быть связано с рядом неспецифических факторов, таких как эффект обучаемости при повторном нейропсихологическом тестировании, улучшение соматического статуса пациентов, купирование болевого синдрома и уменьшения уровня тревоги в результате успешно проведенного хирургического вмешательства.

Применение цитофлавина у онкологических пациентов позволяет снизить уровень осложнений хирургического профиля, а также осложнений, являющихся следствием лекарственной противоопухолевой терапии [10]. Для профилактики отсроченных когнитивных нарушений может быть использовано применение в предоперационном периоде нейропротективного лекарственного препарата цитофлавин, для которого доказано уменьшение степень тяжести отсроченных когнитивных нарушений и хороший профиль безопасности по результатам обследования пациентов при плановых операциях коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения [3].

#### Литература

1. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации // Рос. кардиол. журн. – 2018. – №6. – С. 7-122.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2018. – 236 с.
3. Цыган, Н.В. Послеоперационная мозговая дисфункция / Н.В. Цыган, М.М. Одинак, Г.Г. Хубулава, В.Н. Цыган, А.С. Пелешок, Р.В. Андреев, Е.С. Курасов, И.В. Литвиненко // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – №4. – С. 34-39.
4. Monk, T.G. Postoperative cognitive disorders / T.G. Monk, C.C. Price // Curr. Opin. Crit. Care. – 2011. – Vol. 17, N4. – P. 376-381.
5. Jacobs, L.A. Cognitive improvement after extracranial reconstruction for the low flow-endangered brain / L.A. Jacobs, S. Ganji, J.G. Shirley, R.M. Morrell, S.D. Brinkman // Surgery. – 1983. – Vol. 93, N5. – P. 683-687.
6. Kang, H.W. Prediction of organ-confined disease after robot-assisted radical prostatectomy in patients with clinically locally-advanced prostate cancer / H.W. Kang, H.D. Jung, J.Y. Lee, J.K. Kwon, S.U. Jeh, K.S. Cho, W.S. Ham, Y.D. Choi // Asian J. Surg. – 2017. – DOI: 10.1016/j.asjsur.2017.10.005.
7. Shin, D.W. Health-Related Quality of Life Changes in Prostate Cancer Patients after Radical Prostatectomy: A Longitudinal Cohort Study / D.W. Shin, S.H. Lee, T.H. Kim, S.J. Yun, J.K. Nam, S.H. Jeon, S.C. Park, S.I. Jung, J.H. Park, J. Park // Cancer Research and Treatment. – 2018. – DOI:10.4143/crt.2018.221.
8. Liimatainen, J. Improved cognitive flexibility after aortic valve replacement surgery / J. Liimatainen, J. Peräkylä, K. Järvelä, T. Sisto, A. Yli-Hankala, K.M. Hartikainen // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2016. – Vol. 23, N4. – P. 630-636.
9. Plas, M. Cognitive decline after major oncological surgery in the elderly / M. Plas, E. Rotteveel, G.J. Izaks, J.M. Spikman, H. van der Wal-Huisman, B. van Etten, A.R. Absalom, M.J.E. Mourits, G.H. de Bock, B.L. van Leeuwen // Eur. J. Cancer. – 2017. – Vol. 86. – P. 394-402.
10. Круглов, А.Н. Возможности хирургического и лекарственного лечения пациентов с HER2-положительным и HER2-негативным распространенным раком желудка / А.Н. Круглов, Е.И. Дрогоморецкая, Э.Э. Топузов, Э.Г. Топузов, В.К. Балашов, Е.А. Ерохина, М.А. Бобраков, Я.Д. Бараков, А.Н. Зотеев // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 1, №25. – С. 25-28.

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-112-113

## ПАССИВНАЯ ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ПРОБА В ДИАГНОСТИКЕ СИНКОПАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

Чепчерук О.Г.<sup>1</sup>, Глуховской Д.В.<sup>1</sup>, Наумов К.М.<sup>1</sup>, Золотарева Н.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ВмедА им. С.М. Кирова,

<sup>2</sup>Филиал №5 442 ВКГ, Санкт-Петербург

Синкопальные состояния (обмороки, синкопе) – мультидисциплинарная проблема практической медицины. В структуре причин транзиторной утраты сознания вазовагальные синкопе занимают доминирующие позиции по частоте распространенности и необходимости принятия специализированных лечебно-профилактических решений [1, 2, 3]. По данным исследования SUP (Syncope Unit Project), основанном на анализе сведений, поступивших от 9 специализированных отделений по ведению лиц, испытавших синкопальные состояния, было показано, что 67% обмороков имели рефлекторную природу, в 4% случаев обмороки носили ортостатический характер, в 6% – кардиогенный, у 5% лиц была констатирована утрата сознания несинкопального происхождения. У 18% испытывавших падение субъектов генез отключения сознания остался неизвестным [1].

Синкопальные состояния – транзиторная потеря сознания, возникающая ввиду церебральной гипоперфузии, характеризующаяся резким началом, кратковременностью и спонтанным восстановлением [4]. Актуальность данной проблемы состоит в том, что по данным разных источников, как зарубежных, так и отечественных, распространенность обмороков колеблется от 30 до 50 % среди всей взрослой популяции людей. Доля пациентов, испытавших эпизод кратковременной утраты сознания и вследствие этого госпитализированных в различные учреждения, составляет менее 50%. В приемные отделения такие пациенты поступают в 10% случаев. Около 1-5% всех обращений в отделения неотложной помощи в США составляют обмороки [5]. Подразделение синкопальных состояний по этиологии, рекомендуемое экспертами ESC (2018), предполагает следующие формы.

1. Рефлекторные (нейрогенно-опосредованные)
  - вазовагальные
  - ситуационные
  - синдром каротидного синуса
  - атипичные формы, например, индуцированные тилт-тестом
2. Ортостатическая гипотензия (синкопе)
  - вследствие первичной автономной недостаточности (патология центральной нервной системы)
  - вследствие вторичной автономной недостаточности (нейропатии и др.)
  - лекарственно-индуцированные ортостатические реакции (вазодилататоры, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) и др.)
  - вследствие уменьшения объема циркулирующей крови (анемия, рвота, диарея)
3. Кардиальные или кардиоваскулярные
  - нарушения сердечного ритма как первичная причина (брадиаритмии, тахикардии, лекарственно-индуцированные аритмии)
  - структурные заболевания (аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия, миксома предсердия, тромбоэмболия лёгочной артерии и другие).

Первичный скрининговый подход, включающий детальный сбор анамнеза, физикальное исследование, регистрацию стандартной 12-канальной электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиографию, внутригоспитальный мониторинг ритма, консультацию невролога, общеклинический и рутинный биохимический анализы крови, позволяет прийти к определённом диагностическому заключению. Пациенты, испытавшие транзиторную утрату сознания и не подвергнутые должному диагностическому минимуму, характеризуются достоверно большим риском летального исхода (>4%) в течение последующего месяца по сравнению с лицами, у которых были выполнены необходимые скрининговые диагностические процедуры (<1%). В диагностике обмороков неясного генеза важную роль играет длительная пассивная ортостатическая проба (тилт-тест). В скрининговой диагностике предположительно рефлекторного генеза транзиторной утраты сознания важную роль играют провокационные тесты (в частности, тилт-тест и массаж каротидного синуса), которые особенно уместны в случае атипичной манифестации эпизода. Последние нацелены на воспроизведение в лабораторных условиях обморока и уточнение связанных с ним особенностей. Идея такого подхода основана на выявлении возможной идентичности механизма реализации обморока в искусственных условиях и в процессе повседневной жизнедеятельности.

На основе анализа результатов двух больших многоцентровых исследований, M. Brignole et al. (2012) показали, что в ходе первоначального скрининга причину транзиторной утраты сознания удается распознать у 50% лиц, доставленных после эпизода отключения в отделения неотложной помощи, и ещё у 20% пациентов (т.н. диагностически трудных), если в качестве учреждения первого контакта выступает специализированный центр. Целесообразность применения различных диагностических методик, включая длительную пассивную ортостатическую пробу (тилт-тест), во многом зависит от принадлежности пациента к той или иной социо-демографической группе, а также особенностей задач исследований. Важно определить предрасположенность к определенным типам синкопальных состояний и вероятность участия нарушений сердечного ритма и проводимости в их воз-

никновении. Так, тилт-тест воссоздаёт длительный пассивный постуральный стресс для определения наличия у пациента автономного субстрата нейрорефлекторного обморока. Вазовагальный рефлекс, который по существу реализует транзиторную утрату сознания, может быть усилен лекарственными препаратами, такими как изопроterenол, нитроглицерин и кломипрамин [6]. Тем не менее, фармакологические пробы с названными препаратами, повышая чувствительность тилт-теста, снижают его специфичность. Положительный ответ на пассивный ортостаз определяется возникновением клиники пресинкопального состояния или полной утраты сознания, связанной с гипотензией и/или брадикардией (асистолией). Нейрокардиогенные синкопе, индуцируемые при помощи пассивного ортостаза, могут развиваться по трем вариантам: кардиоингибиторному (ведущим признаком является брадикардия, иногда сменяющаяся асистолией), вазодепрессорному (артериальная гипотензия без уменьшения ЧСС) или смешанному.

В консенсусе экспертов Европейского общества сердечного ритма (2015) определены современные позиции применительно к валидности длительной пассивной ортостатической пробы и имплантации петлевого регистратора ЭКГ [2]. Польза тилт-тестинга считается доказанной при: 1) дифференциальной диагностике синкопального состояния с судорожным компонентом от настоящих судорожных припадков; 2) неясности причины обморока несмотря на тщательный сбор анамнеза; 3) необходимости самого факта уточнения диагноза синкопального состояния.

Синкопальные состояния имеют большое междисциплинарное клиническое значение и должны рассматриваться преимущественно с позиций исключения наиболее грозных причин – кардиоваскулярных и неврологических заболеваний. Вместе с тем, явное преобладание рефлекторных обмороков в структуре транзиторных утрат сознания указывает на высокую вероятность наличия таковых в случае необнаружения признаков органического поражения сердечно-сосудистой системы, заболеваний (состояний)-поставщиков ортостатической гипотензии (сахарного диабета, болезней ЦНС, нейропатий различного генеза), исключения эпилепсии. Первичный скрининговый поиск причин транзиторных утрат сознания, осуществляемый в диагностических подразделениях многопрофильных клиник, специализирующихся в данной области, позволяет с высокой вероятностью установить доминирующий механизм развития обморока [6].

#### Литература

1. Brignole, M. Prospective multicenter systematic guideline-based management of patients referred to the syncope units of general hospitals / M. Brignole [et al.] // *Europace*. – 2010. – Vol. 12., Iss. 1 – P.109–118.
2. Sheldon, R. 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope / Sheldon R.S., Grubb B.P., Olshansky B. [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2015. – Vol.12, Iss. 6. – P.e41–e63.
3. Sutton, R. International Study on Syncope of Uncertain Etiology 3 (ISSUE-3) Investigators Cardiac pacing in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: effectiveness analysis from the Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3) Registry / R.Sutton, A.Ungar, P. Sgobino [et al.] // *Europace*. – 2014. – Vol.16, Iss.4. – P. 595–599.
4. Brignole, M. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope /M. Brignole [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39, Iss. 21 – P. 1883-1948.
5. Sheldon, R. Diagnostic criteria for vasovagal syncope based on a quantitative history / R. Sheldon, S. Rose, S. Connolly et al. // *European Heart Journal*. – 2006. – Vol.27. – P. 344-350.
6. Барсуков, А.В. Синкопальные состояния как сфера профессиональных интересов врача-кардиолога / А. В. Барсуков, Д.В. Глуховской, О.Г. Чепчерук и [et al.] // *Вестник Российской Военно-Медицинской Академии*. – 2016. – 3(55). – С. 251-259.

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-114-115

## СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ИЗУЧЕНИЯ ПОСТУРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Чигалейчик Л.А., Карабанов А.В., Полещук В.В., Иллариошкин С.Н.

*Научный центр неврологии, Москва*

В течение последних лет наблюдается большой интерес к исследованиям, посвященным анализу формирования постуральной неустойчивости (ПН) – т.е. уменьшению способности удерживать равновесие при изменении позы, неуверенности и шаткости при ходьбе [1]. За вертикальную позу человека и функцию равновесия отвечают различные системы ЦНС – зрительно-глазодвигательная, вестибулярная, кинестетическая, цервикальная, опорно-двигательная; от их качественного взаимодействия зависят двигательные и адаптационные возможности пациента.

Как клинический симптом ПН описана при распространенном нейродегенеративном возраст-зависимом заболевании – болезни Паркинсона (БП). На фоне современной демографической тенденции долгожительства качество жизни и активность пациентов с БП приобретает важное социальное значение. Одним из наиболее инвалидирующих факторов при БП являются падения, возникающие из-за ПН на развернутых стадиях заболевания, когда диагноз пациенту уже поставлен [2]. В ряде исследований показано, что на начальных стадиях БП формируются цервико-вестибуло-окуломоторные (ЦВО) расстройства в виде нарушений фиксации и удержания глаза на неподвижной мишени, находящейся в поле зрения человека [3]. Поскольку ЦВО расстройства играют важную роль в развитии ПН, эти нарушения формируют предпосылки для развития падений у пациентов с БП по мере многолетнего прогрессирования заболевания. В клинической практике раннее возникновение ПН (выявленное при осмотре пациента) рассматривается как один из критериев пересмотра диагноза идиопатической БП в пользу мультисистемной атрофии, прогрессирующего надъядерного паралича и других паркинсонических синдромов.

В повседневной практике врачей осмотр на предмет выявления ПН выполняется с помощью пробы Ромберга и ее модификаций. При таком подходе не предоставляется возможным количественно и качественно описать параметры выявленных нарушений и их динамику в процессе лечения. Эту перспективу открывает применение новых стабилметрических методик с применением биоуправления по опорной реакции [4], которые позволяют исследовать координацию движений, проводить компьютерную диагностику ПН, а также заниматься профилактикой падений, что особенно важно для пациентов с БП. В течение последних лет на базе отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН проводилась научная работа по исследованию стабилметрических параметров баланса вертикальной стойки при статических и динамических нагрузках у пациентов с различными стадиями БП [5] с помощью диагностико-реабилитационной системы ST-150 (регистрационное удостоверение № ФСР 2010/07900) со штатным программным обеспечением STPL (свидетельство о гос. регистрации №2013610968). Система позволяет специалисту применять выбранную им готовую или сконструированную самостоятельно методику и получать достаточный объем аналитической информации в автоматическом режиме. При необходимости можно выстраивать программу реабилитации или проводить оценку эффективности лечебных воздействий. К преимуществам данного устройства относятся: простота обращения, автоматическая обработка данных, готовое стандартное заключение. После завершения теста программа STPL выводит на экран экспресс-шкалу, отображающую общий результат теста, при повторном исследовании пациента шкала отражает динамику показателей. Более полную информацию представляет исследование каждого пациента с БП в нескольких пробах, указанных ниже.

1. Проба Ромберга: это обозначение двухфазной пробы (30+30 секунд) связано с классической неврологической пробой Ромберга и способом стандартизованной «европейской установки» стоп испытуемого «пятки вместе носки врозь» под углом 30 градусов [6]. Проба позволяет исследовать влияние зрения на организацию вертикальной позы, её стабильность, устойчивость. Выполняется с автоматическим включением голосовой команды испытуемому: «Встаньте на платформу», «Закройте глаза», «Тест завершен».

2. Комбинированная проба [7]: в автоматическом протоколе двухфазного (30 + 30 секунд) теста, кроме характеристик управления центром давления, оценивается эффективность качества управления балансом. Пациент следит сначала за неподвижной мишенью, а затем за перемещающейся с возрастающей скоростью – ему необходимо вернуть ее в исходное положение, балансируя на платформе. Среднее время исследования в 2-х пробах не более 20 минут с занесением пациента в базу данных, постановкой его на платформу и распечаткой полученных результатов.

**Материалы и методы.** Проведено стабилметрическое исследование с применением стабилметрического комплекса ST-150 у 22 нелеченых больных (стадия I по Хен-Яру) со смешанной формой БП, не страдавшими зрительными нарушениями. Диагноз верифицировался согласно клинико-диагностическим критериям Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании. Средний возраст пациентов составил 59,1±7,1 года, продолжительность заболевания 2,8±1,2 года. Все больные были разделены на 2 сопоставимые по возрасту, дебюту, длительности заболевания и клинико-функциональным характеристикам группы: Группа 1 – «Контроль» (без системных физических упражнений на баланс) – 10 пациентов; группа 2 – «Физкультурники», пациенты после первичного визита должны были ежедневно заниматься в домашних условиях физическими упражнениями на баланс 15–20 минут в день (12 пациентов). Результаты компьютерной стабилметрии пациентов в пробе Ромберга

сравнивали с вариантом усредненных данных для взрослых [6]. Через 3 месяца (медикаментозная антипаркинсоническая терапия в это время не проводилась) пациенты были протестированы повторно. В пробе Ромберга оценивались два параметра – энергозатраты на поддержание вертикальной позы на платформе («работа») и площадь статокинезиограммы, представленные в автоматическом заключении компьютерной программы STPL. В динамической пробе оценивались качество выполнения баланса в баллах по результатам шкалы автоматического заключения. Использовалась статистическая программа Statistica 7.0.

**Результаты.** На I стадии БП при первом исследовании наблюдалось ухудшение устойчивости у 19 из 22 больных – увеличение площади стабิโลграммы и показателя «работа» в пробе Ромберга, эти показатели в 1,5–2 раза превышали показатели нормальных значений. У 7 пациентов отмечалось умеренное нарушение функции равновесия в пробе Ромберга: по данным автоматического заключения, при неврологическом осмотре жалобы на неустойчивость предъявляли только 3 из 7 больных. У всех 22 пациентов отмечался недостаточный балансировочный контроль в динамической пробе – в 2–2,5 раза хуже по сравнению с нормальными расчетными показателями. При повторном осмотре группы «Физкультурники», занимавшейся упражнениями, отмечалась положительная динамика показателей: в пробе Ромберга показатель «работа» отличался от нормы в 1,2 раза, при оценке баланса по группе показатели улучшались в среднем до 10 баллов. В группе «Контроль» (не использовавших физических упражнений) показатели баланса ухудшались в диапазоне от –28 до –2 (в среднем на 5-7 баллов) у половины пациентов, а у остальных они не претерпевали существенной динамики.

**Обсуждение результатов.** В нашей работе продемонстрирована возможность объективизации ПН на ранней стадии БП с помощью современных стабилметрических методик, когда при классическом неврологическом осмотре их выявить затруднительно. По данным литературы принято считать, что ПН проявляются на поздних стадиях БП [8]. Однако, проведенное исследование доказывает, что новые стабилметрические методики позволяют качественно объективизировать ПН на ранних стадиях БП. Более точно поструральную неустойчивость отражают показатель «работа», что согласуется с данными других исследователей [8]. Этот показатель можно использовать для контроля динамики терапии (в нашем случае – занятия упражнениями на тренировку баланса). Результаты исследования свидетельствуют, что на ранней стадии БП формируются механизмы ПН, большую роль в возникновении которых, по нашему мнению, играют нарушения ЦВО [3]. Профилактику выявляемых на поздних стадиях ПН и падений целесообразно начинать как можно раньше у всех пациентов с БП, в том числе с применением упражнений на тренировку баланса. Полученные нами результаты, показывающие возможность быстрой и эффективной оценки функции равновесия и контроля баланса с использованием стабилметрического комплекса ST-150, имеют хорошую перспективу применения в клинической практике для мониторинга эффективности проводимой реабилитации и лечения пациентов, а также дифференциальной диагностике паркинсонизма.

#### Литература

1. Иваненко Ю.П. Структурно-функциональная и организационная организация моторного выхода системы управления позой и ходьбой человека / Иваненко Ю.П. // Дис... докт биол. наук. – М. – 2016 – 188 с.
2. Карпова Е.А. Постуральные нарушения при болезни Паркинсона (клинико-стабилметрический анализ) / Карпова Е.А. // Автореферат дис. ... канд. мед. наук. – М. – 2003. – 26 с.
3. Швецов А.И. Механизмы цервик-вестибуло-окуломоторных расстройств на ранних стадиях болезни Паркинсона / Швецов А.Ю., Иванова Е.А., Чигалейчик Л.А., Базиян Б.Х. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011. – Т. 152. – С. 25-27.
4. Кубряк О.В. Практическая стабилметрия. Статические двигатель-когнитивные тесты с биологической обратной связью по опорной реакции. / Кубряк О.В., Гроховский С.С. // М. – Миска. – 2012. – 88 с.
5. Потрясова А.Н. Стабилметрия как метод и аппаратно-программный комплекс для диагностики ранних поструральных нарушений при начальных стадиях болезни Паркинсона / Потрясова А.Н., Чигалейчик Л.А., Дамянович Е.В., Тевсленко Е.Л., Базиян Б.Х. // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2018. – №1 – С.8-10.
6. Скворцов Д.В. Стабилметрическое исследование / Скворцов Д.В. – М. – Миска. – 2010. – 176 с.
7. Пат. Российской Федерации 2530767. Двухфазный двигатель-когнитивный тест с биологической обратной связью по опорной реакции / Гроховский С.С., Кубряк О.В. – №2013117905/14 // Бюл. №28. – 2014. – С.1-8.
8. Грекова А.А. Вестибулярные нарушения при болезни Паркинсона / Грекова А.А., Замерград М.В., Артемьев Д.В., Левин О.С. // Диагностика и лечение экстрапирамидных расстройств (под ред. О.С. Левина). – М. – 2018. – 165 с.
9. Потрясова А.Н. Комплексная оценка поструральной неустойчивости у пациентов с ранними стадиями болезни Паркинсона / Потрясова А.Н., Базиян Б.Х., Иллариошкин С.Н. // Нервные болезни. – 2018. – №2. – С. 12-16.

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-116-117

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Юрин А.А.<sup>1</sup>, Литвиненко И.В.<sup>1</sup>, Труфанов А.Г.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ВмедА им. С.М. Кирова,

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский Национальный исследовательский академический университет РАН

**Введение.** В настоящее время «золотым стандартом» диагностики черепно-мозговой травмы (ЧМТ) является компьютерная томография (КТ). Она позволяет быстро провести нейровизуализацию и определить показания к оперативному лечению и оптимальную стратегию терапии в остром периоде. Однако с помощью КТ не всегда удается визуализировать имеющиеся структурные изменения и соотнести клиническую картину с результатами томографии. Магнитно-резонансная томография (МРТ) обладает большим диагностическим потенциалом при визуализации небольших посттравматических очагов и участков геморагий, однако и она зачастую оказывается недостаточно информативной, поскольку позволяет раскрыть только те изменения, которые проявляются на макроскопическом уровне. В ряде случаев клинически установленного диагноза ушиба головного мозга легкой степени тяжести не удается визуализировать травматический очаг на стандартных МР-изображениях. Наиболее перспективным для раскрытия механизмов развития неврологических расстройств особенно при легкой ЧМТ является использование новых методик на основе магнитного резонанса. Так, установлено, что в период отдаленных последствий после сотрясения головного мозга и ушиба легкой степени тяжести наблюдаются метаболические и функциональные расстройства, которые способствуют, в частности, развитию когнитивной дисфункции [2, 3].

Среди методов, обладающих наибольшей чувствительностью в диагностике геморагических очагов имеет протокол SWI (Susceptibility Weighted Imaging), или изображения, взвешенные по неоднородности магнитного поля [5]. В протоколе SWI для получения изображения используется разница магнитной восприимчивости между тканями, содержащими вещества-парамагнетики, диамагнетики и ферромагнетики. Контрастными веществами для протокола SWI являются дезоксигемоглобин, ферритин, гемосидерин и кальций [7]. Таким образом, МРТ в режиме SWI позволяет визуализировать следы мелких кровоизлияний по истечении длительного времени, отложения железосодержащих веществ в отдельных структурах головного мозга, а также хорошо контрастировать венозную кровь. Вышеописанные характеристики режима SWI позволяют применять его в диагностике различных неврологических заболеваний [1].

**Цель:** проведение сравнительного анализа возможностей применения высокопольной стандартной магнитно-резонансной томографии и протокола SWI у больных с перенесенной ЧМТ различной степени тяжести.

**Материалы и методы:** в исследование включено 48 пациентов с черепно-мозговой травмой. У 21 пациента было диагностировано сотрясение головного мозга, у 7 – ушиб головного мозга легкой степени тяжести, у 15 – ушиб головного мозга средней степени тяжести, у 5 – диффузное аксональное повреждение. Из 48 обследованных пациентов 27 человек пострадали в результате ДТП, 10 в результате спортивного и 11 в результате криминального травматизма. Пациенты с сотрясением головного мозга наблюдались в остром периоде, с ушибами головного мозга и с диффузным аксональным повреждением в промежуточном периоде травмы. Средний возраст составил 34±9 лет. Протокол обследования состоял из клинической оценки состояния больных, выполнения МРТ исследования на магнитно-резонансном томографе Magnetom Trio A Tim (SIEMENS, Германия) с индукцией магнитного поля 3,0 Тесла, с получением стандартных T1-ВИ, T2-ВИ в коронарной, аксиальной и сагиттальной плоскостях. Кроме этого, всем пациентам проводился протокол SWI.

**Результаты.** В результате проведенной нейровизуализации подтверждена значительная диагностическая ценность высокопольной МРТ в диагностике черепно-мозговой травмы. Так, участки измененного сигнала на МРТ были выявлены во всех случаях ушиба головного мозга. Участки измененной плотности на стандартных T1 и T2 взвешенных изображениях располагались в полюсах височных долей (45,5%), лобных долях в 31,8% и паравентрикулярно в 22,7% случаев. Размеры очагов составляли от 17±10 см<sup>3</sup>. В то же время при проведении КТ очаги ушибов были выявлены только у 59,1% пациентов. Они располагались в лобных долях в 42,8% случаев и паравентрикулярно в 56,2% случаев. Очаги ушиба головного мозга, выявленные при КТ, имели размер 20±5 см<sup>3</sup>. Таким образом, МРТ представляется более информативным исследованием в диагностике последствий черепно-мозговой травмы и позволяет визуализировать меньшие по объему очаги ушиба. В то же время проведение КТ требует меньше времени, что в условиях его дефицита при необходимости в короткие сроки определить показания к оперативному лечению делает его предпочтительным.

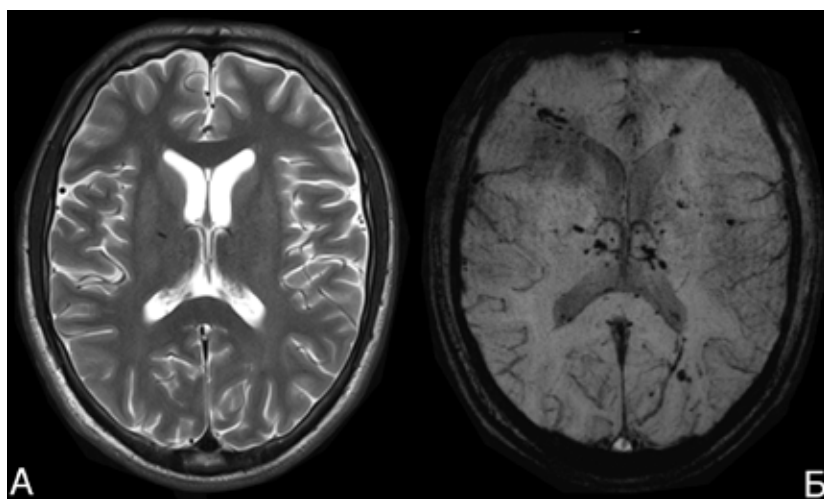
При использовании протокола SWI участки измененного сигнала соответствовали очагам ушиба, выявленным при использовании стандартных методик МРТ, но объем этих участков был несколько больше – 20±11 см<sup>3</sup>. Кроме того, в 31,8% случаев выявлялись перивентрикулярные очаги микрогеморрагий размерами 2-5 мм<sup>3</sup>, не визуализируемые при использовании стандартных методик.

При использовании стандартных протоколов T1 и T2 взвешенных изображений геморагические очаги у пациентов с диффузным аксональным повреждением были выявлены у 3 пациентов из 5. Выявлялись участки повышения интенсивности сигнала на T2 и снижения интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях небольшого объема (до 7 см<sup>3</sup>), расположенные паравентрикулярно, в базальных ганглиях и в белом веществе лобных долей.

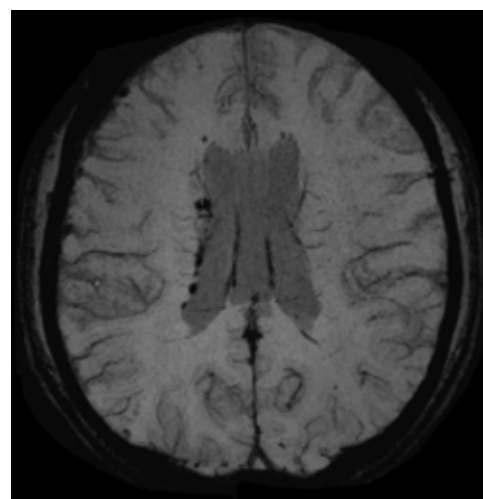


На SWI изображениях у пациентов с диффузным аксональным повреждением выявлялись очаги микрогеморрагий, не видимые на T1 и T2 изображениях. У 2 пациентов с диффузным аксональным повреждением, у которых при нейровизуализации не было выявлено структурных изменений на стандартных протоколах МРТ, на SWI были диагностированы множественные очаги измененного МР-сигнала, расположенные преимущественно в базальных ганглиях, паравентрикулярно и в белом веществе больших полушарий мозга (рис. 1).

При анализе результатов нейровизуализации пациентов с сотрясением головного мозга на стандартных протоколах МРТ патологических изменений выявлено не было. Однако у 2 пациентов (9,5 % случаев) на изображениях SWI выявлялись отдельные очаги микрогеморрагий, расположенные паравентрикулярно и имевшие размеры до 3–6 мм<sup>3</sup> (рис. 2).



*Рис. 1. Пациент К., 19 лет, диффузное аксональное повреждение, мототравма. МРТ-картина через 2 месяца после травмы. Клиническая картина представлена умеренными когнитивными нарушениями, рефлекторным центральным тетрапарезом. А – T2 взвешенное изображение. Б – SWI изображение. Видны множественные посттравматические очаги измененного МР сигнала в базальных ганглиях, паравентрикулярно и в белом веществе больших полушарий мозга.*



*Рис. 2. Пациент Е., 18 лет, сотрясение головного мозга, спортивная травма. МРТ-картина через 3 дня после травмы. Клиническая картина представлена явлениями астении, вегетативной лабильностью, головной болью. SWI изображение. Видны отдельные очаги микрогеморрагий, расположенные паравентрикулярно правому боковому желудочку.*

**Обсуждение.** Наличие очагов измененного сигнала на SWI изображениях у части пациентов с сотрясением головного мозга указывает на возможность наличия структурных изменений в данной группе больных, что, однако, не совпадает с классическими представлениями о данной нозологической форме. Полученные данные поднимают вопрос о методологии постановки диагноза «сотрясение головного мозга» – рассматривать ли этих пациентов, как перенесших ушиб головного мозга легкой степени тяжести, или основной акцент делать на клинической картине и соответственно оставлять диагноз без изменений. В то же время необходимо отметить, что ранее, в 60–70 годах XX столетия, исследователи, на основании тщательно проведенных гистологических исследований, допускали наличие микроструктурных изменений у больных с сотрясением головного мозга, которые не могут быть выявлены с помощью рутинных методов обследования [4]. В настоящее время сотрясение головного мозга рассматривается отдельными авторами как легкая форма диффузного аксонального повреждения [6, 10]. Она предусматривает наличие незначительно выраженных микроструктурных изменений, расположенных в различных отделах головного мозга. С учетом этого целесообразно рассматривать полученные данные как морфологические признаки диффузного аксонального повреждения. Это делает протокол SWI весьма перспективным при визуализации черепно-мозговой травмы, особенно в случаях, когда на стандартных изображениях патологии не обнаруживается.

Однако диагноз легкой черепно-мозговой травмы, прежде всего сотрясения головного мозга, устанавливается прежде всего на основании клинических данных, а выполнение высокопольной МРТ с использованием протокола SWI не входит в стандарты обследования пациентов и не всегда экономически целесообразно. На основании полученных нами данных мы рекомендуем выполнять эти исследования в случае несоответствия клинической картины и данных КТ или рутинных МРТ исследований. В сомнительных случаях при выявлении очагового поражения головного мозга по данным SWI возможен пересмотр диагноза и коррекция дальнейшей тактики лечения и реабилитации.

Полученные нами данные подтверждают исследование Z. Nasiloglu с соавт. (2011), которые исследовали профессиональных боксеров. При выполнении МРТ на томографе 1,5 Тесла с использованием протокола SWI были выявлены очаги микрокровоизлияний у 2 из 21 боксеров, что составило 9,5%. Однако в дальнейшем при статистической обработке эти отличия были оценены как незначимые [8].

В исследовании M. Jarrett с соавт. (2016) оценивались данные нейровизуализации игроков в хоккей с шайбой до и после хоккейного сезона. Кроме того, при получении игроком сотрясения головного мозга проводилась МРТ с последующей постпроцессинговой морфометрической обработкой. При анализе данных исследователи выявили статистически значимое уменьшение объема мозга у пациентов с ЧМТ, возникавшее в течение 2 недель после травмы [9]. Эти данные подтверждают наличие структурных изменений при легкой ЧМТ и, соответственно, органическую природу развивающихся в последующем неврологических нарушений.

**Заключение.** Полученные нами данные указывают на высокую значимость МРТ и, в частности, протокола SWI для диагностики острой черепно-мозговой травмы. Новые возможности нейровизуализации представляют инструменты более точной постановки диагноза. Также получает морфологическое объяснение феномен развития в части случаев отдаленных последствий легкой черепно-мозговой травмы в виде умеренных когнитивных нарушений, аффективных нарушений и астенического синдрома. В отдельных случаях новые данные визуализации способны изменить представление о тяжести травмы и, соответственно, изменить тактику лечения и реабилитации.

#### Литература

1. Архипов, И. Оценка состояния венул по МРТ SWI изображениям с применением масок белого и серого вещества /Архипов И., Ятченко А., Гаврилов А. //Графикон'2014. – 2014. – С. 96-99.
2. Воробьев, С.В. Применение магнитно-резонансной спектроскопии в рамках патогенетической диагностики посттравматических когнитивных нарушений /Воробьев С.В., Фокин В.А., Лобзин В.Ю. и др. //Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2013. – №. 3. – С. 11-15.
3. Воробьев, С.В. Патогенетические особенности когнитивных нарушений при посттравматической энцефалопатии по результатам данных функциональной магнитно-резонансной томографии / Воробьев С.В. Воробьев С.В., Фокин В.А., Емелин А.Ю. и др. //Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2014. – №. 1. – С. 29-34.
4. Иргер И.М. Нейрохирургия. Москва: Медицина, 1971. 464 с.)
5. Литвинов, Т.Р. Современные представления об этиологии, патогенезе и клинике посткоммоционного синдрома / Литвинов Т.Р., Менделевич Е.Г., Макаричева Э.В.//Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 89. – №. 4.– С. 521-525
6. Browne KD, Chen X-H, Meaney DF et al. Mild traumatic brain injury and diffuse axonal injury in swine. J Neurotrauma. 2011; 28(9):1747–55.
7. Haacke EM, Mittal S, Wu Z et al. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1. AJNR Am J Neuroradiol. 2009;30(1):19–30.
8. Nasiloglu ZI, Albayram S, Selcuk H et al. Cerebral microhemorrhages detected by susceptibility-weighted imaging in amateur boxers. AJNR Am J Neuroradiol. 2011 1; 32(1):99–102.
9. Jarrett M, Tam R, Hernandez-Torres E et al. A Prospective Pilot Investigation of Brain Volume, White Matter Hyperintensities, and Hemorrhagic Lesions after Mild Traumatic Brain Injury. Front Neurol. 2016; 7:11.
10. Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Axonal pathology in traumatic brain injury. Exp Neurol. 2013; 246:35–43.

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-118-120

## ПРОФИЛАКТИКА КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА, КОНСЕНСУС ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Янишевский С.Н.

*ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург*

Инсульт остается одной из главных причин, определяющих высокий уровень летальности и инвалидизации. Фибрилляция предсердий ассоциируется с повышением риска смерти в 1,5-2 раза, а также является причиной примерно 20-30% от всех инсультов. Если принять во внимание определение криптогенных инсультов, когда не удается сразу определить подтип ишемического инсульта, то встречаемость нарушений ритма сердца по типу фибрилляции предсердий встречается у 45-50% пациентов.

Для того, чтобы снизить риск развития инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий следует руководствоваться положениями рекомендаций кардиологических и неврологических профессиональных сообществ. Для корректного лечения пациентов надо определиться с несколькими важными вопросами.

**1. Отбор пациентов для назначения оральных антикоагулянтов (ОАК).** Для определения необходимости назначения антитромботической терапии следует посчитать риск развития инсульта при помощи шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC (класс I, уровень А).

Любой пациент мужчина, имеющий 2 балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC или женщина, имеющая 3 балла, должны в обязательном порядке получать терапию оральными антикоагулянтами, если нет специфических противопоказаний. Мужчина с 1 баллом или женщина с 2 баллами рассматриваются, как кандидаты на антитромботическую терапию. Мужчина с 0 баллов или женщина с 1 баллом не должны получать оральные антикоагулянты (ОАК) для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий. К оральным антикоагулянтам относятся антагонисты витамина К (АВК) (класс I, уровень А), представителем которых является варфарин, а также не-витамино-К-зависимые оральные антикоагулянты (НОАК) (класс I, уровень А) в настоящее время представлены дабигатраном этексилатом, апиксабаном и ривароксабаном. В случае применения АВК необходимо контролировать показатель коагулограммы – международное нормализованное отношение (МНО, INR), результаты должны находиться в пределах от 2,0 до 3,0. Антиагреганты (ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел и др.) не могут эффективно предотвратить инсульт, ассоциированный с фибрилляцией предсердий, поэтому их назначение не рекомендовано (класс III, уровень В).

**2. Оценка безопасности терапии оральными антикоагулянтами.** Для обеспечения безопасности пациентов при профилактике инсульта следует учитывать риск развития кровотечений. Существуют модифицируемые и немодифицируемые риски кровотечений. Первые можно и следует изменять для снижения риска геморрагических осложнений.

Модифицируемые факторы риска:

- артериальная гипертензия (особенно при цифрах АД<sub>сис</sub> более 160 мм рт.ст.);
- лабильные (неустойчивые) значения показателя коагулограммы – международного нормализованного отношения (МНО, INR) – менее 70% результатов попадают в диапазон целевых значений от 2 до 3; необходимо помнить, что МНО определяется только для пациентов, получающих АКВ (варфарин) и не определяется при использовании НОАК. Если показатель МНО лабилен, эффективность и безопасность использования АКВ (варфарина) сомнительны, следует рассмотреть назначение пациенту НОАК;
- прием препаратов, повышающих риск развития кровотечений, таких как антиагреганты и нестероидные противовоспалительные препараты,
- злоупотребление алкоголем (более 8 доз в неделю, где 1 доза – 360 мл пива, 150 мл вина или 45 мл крепких напитков)

Потенциально модифицируемые факторы риска: анемия, нарушенная функция почек, нарушенная функция печени, уменьшение числа тромбоцитов, если  $<50 \times 10^9/\text{л}$ , то использование антикоагулянтов не показано

Немодифицируемые факторы риска: Возраст (старше 65 лет), большое кровотечение в анамнезе, цирроз печени, генетические факторы, заболевание почек, требующее диализа или трансплантация почки

Для быстрого принятия решения могут быть использованы некоторые шкалы оценки риска кровотечений (HAS-BLED, ATRIA, ORBIT, ABC, HEMORR<sub>2</sub>HAGES).

Необходимо учитывать, что часть факторов являются модифицируемыми.

**3. Возможности первичной профилактики инсульта при фибрилляции предсердий.** Всем пациентам мужчинам с 2 баллами и женщинам с 3 баллами по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC необходимо назначить оральные антикоагулянты. Варфарин снижает риск развития инсульта на 64% и риск смерти на 35%. Если пациент не получал раньше АКВ можно назначить варфарин в дозе 5 мг в сутки. Целевые значения МНО должны находиться в диапазоне от 2,0 до 3,0. В стадии подбора дозы варфарина МНО нужно контролировать каждые 3-5 дней, после достижения целевого диапазона – раз в 5-7 дней, после получения трех подряд результатов анализа крови на свертываемость в целевом диапазоне можно перейти на измерение 1 раз в 2 недели. В целом измерять МНО необходимо не реже чем 1 раз в месяц.

Эффективность НОАК при инсульте сравнивалась с варфарином в ряде рандомизированных контролируемых исследований. Результаты исследования RE-LY выявили преимущество использования дабигатрана в дозе 150 мг в раза в сутки в сравнении с варфарином для профилактики любого инсульта, ривароксабан и апиксабан показали схожую с варфарином эффективность в профилактике ишемического инсульта.

Все НОАК характеризуются большей безопасностью использования (меньшие риски развития кровотечений, чем на варфарине). Используются стандартизированные дозы НОАК, для дабигатрана – 150 или 110 мг 2 раза в сутки, для апиксабана – 5 или 2,5 мг 2 раза в сутки, для ривароксабана – 20 или 15 мг в сутки. Меньшая доза назначается при высоком риске кровотечений. Исследование МНО не требуется. Перед назначением НОАК следует знать концентрацию креатинина в плазме крови, возраст, пол, вес и рост пациента для подсчета клиренса креатинина и определения дозы или противопоказаний к терапии антикоагулянтам. Вначале всегда используют формулу Кокрофта-Голта. Для ривароксабана условием назначения меньшей дозы 15 мг в сутки является снижение клиренса креатинина < 50 мл/мин. Для апиксабана доза 2,5 мг 2 раза в сутки назначается при наличии  $\geq 2$  факторов: возраст  $\geq 80$  лет, масса тела  $\leq 60$  кг, креатинин в плазме  $\geq 133$  мкмоль/л. Дабигатран назначается в дозе 150 мг 2 раза в сутки, при высоком риске кровотечений (например: балл по шкале HAS-BLED  $\geq 3$ ) и пациентам  $\geq 80$  лет доза снижается до 110 мг 2 раза в день. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин ни один НОАК не имеет доказательств по безопасному применению, современные рекомендации позволяют назначать сниженные дозы кабанов с КК не ниже 15 мл/минуту. Контроль клиренса креатинина осуществляется перед назначением НОАК, впоследствии подсчитывается скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД EPI с частотой, определяемой по формуле СКФ/10=количеству месяцев между точками контроля.

**3. Тактика использования антикоагулянтов после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Ишемические ОНМК.** Если пациент принимал любые оральные антикоагулянты, то они отменяются в первые сутки ОНМК. Вместо ОАК следует временно использовать ацетилсалициловую кислоту в стандартных профилактических дозах. При определении времени назначения ОАК следует пользоваться следующими правилами:

- После транзиторной ишемической атаки ОАК назначаются через сутки;
- После ишемического инсульта легкой степени тяжести (балл по шкале NIHSS < 8) ОАК назначаются через 3 суток;
- После ишемического инсульта средней степени тяжести (балл по шкале NIHSS 8-15) ОАК назначаются через 6 дней и после того, как получены данные об отсутствии геморрагической трансформации (КТ или МРТ);
- После ишемического инсульта тяжелой степени (балл по шкале NIHSS > 15) ОАК назначаются через 12 дней и после того, как получены данные об отсутствии геморрагической трансформации (КТ или МРТ).

Ацетилсалициловая кислота должна быть отменена после назначения ОАК (кроме определенных временных периодов после сосудистых вмешательств). При наличии у пациента парезов и параличей конечностей (сила < 3 баллов в руке и < 4 баллов в ноге) параллельно ацетилсалициловой кислоте не позднее 2 суток рекомендовано назначение профилактических доз фракционированных гепаринов для профилактики тромбоза глубоких вен конечностей. Отмена фракционированных гепаринов – при назначении оральное антикоагулянта.

**Геморрагические ОНМК.** Сразу после постановки диагноза следует отменить ОАК. Далее необходимо оценить факторы риска повторного внутричерепного кровоизлияния и возможности их модификации и компенсации. При успешной компенсации действия факторов риска ОАК могут быть назначены не ранее, чем через 4-8 недель. К факторам риска относят: артериальную гипертензию, диффузное двустороннее поражение белого вещества головного мозга, необходимость приема двойной антиагрегантной терапии после внутрисосудистого вмешательства, обширные лобарные кровоизлияния (в отличие от небольших глубинных гематом), анамнез амилоидной ангиопатии, множественные мелкие периваскулярные кровоизлияния (>10 при нейровизуализации), злоупотребление алкоголем, пожилой возраст. Учитывая, что сроки назначения НОАК после внутричерепных кровоизлияний в соответствии с инструкциями к препаратам значительно разнятся и превышают сроки, рекомендованные экспертными советами, следует принимать коллегиальное решение через консилиум о необходимости использования НОАК в сроки, не соответствующие инструкции. Если обстоятельства складываются не в пользу возобновления назначения ОАК, следует рассмотреть вопрос об окклюзии ушка левого предсердия (класс доказательности ПьС).

**4. Сложные клинические ситуации при фибрилляции предсердий.** Ишемический инсульт и стабильная форма стенокардии – для профилактики инсульта рекомендовано использование монотерапии антикоагулянтам, время назначения после инсульта определяется правилом степени тяжести инсульта.

Острый коронарный синдром (ОКС) и фибрилляция предсердий. Как правило, основным методом лечения ОКС является экстренное чрезкожное вмешательство (стентирование). Общим правилом после экстренного стентирования является комбинированная антитромботическая терапия: первые полгода (6 месяцев) назначаются ОАК (варфарин, дабигатран, апиксабан, ривароксабан) с клопидогрелом 75 мг и ацетилсалициловой кислотой 75 мг, затем 6 месяцев ОАК и один из антиагрегантов (клопидогрел или ацетилсалициловая кислота), по прошествии 12 месяцев пациент должен получать только антикоагулянт.

Исключение составляет использование дабигатрана. По результатам исследования REDUAL PCI получены данные, позволяющие у пациентов с высоким риском развития кровотечений сразу применять не тройную,

а двойную антитромботическую терапию: дабигатран 150 мг или 110 мг 2 раза в сутки и клопидогрел 75 мг в сутки (класс доказательности Па, уровень А). Данная тактика выгоднее в отношении значительного снижения количества кровотечений (на 28% для дозы 150 мг 2 р/день и 48% для дозы 110 мг 2 р/день) при сравнимой эффективности в сравнении с тройной терапией. Через год терапии пациент будет получать только дабигатран.

Если чрезкожное вмешательство (стентирование) было плановым (коронарные или сонные артерии), то тройная терапия назначается на 1 месяц, и до конца года – двойная терапия антикоагулянта и одного из антиагрегантов.

Если пациенту выполнялась каротидная эндартерэктомия, то комбинация ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг) и антикоагулянта назначается на 10 суток, после которых для профилактики инсульта остается только антикоагулянт.

Если у пациента инсульт развился на фоне применения варфарина, рекомендовано рассмотреть вопрос о смене варфарина на НОАК. Любой НОАК можно назначить, как только МНО при варфарине станет <2.

**Использование сниженных доз.** Результаты нескольких исследований реальной клинической практики показали, что эффективность сниженных доз НОАК (дабигатран 110 мг 2 раза в сутки, апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки, ривароксабан 15 мг в сутки) в отношении ишемического инсульта сравнима с варфарином, смертность – меньше при терапии дабигатраном, геморрагические инсульты и большие кровотечения реже встречаются при терапии дабигатраном.

С 2016 года в мире зарегистрирован прямой нейтрализатор действия дабигатрана – идаруцизумаб, применение которого позволяет остановить кровотечения, полученные в результате травм, проводить экстренные манипуляции (тромболизис) и хирургические операции, не дожидаясь элиминации дабигатрана из организма пациента. Используется препарат болюсно и не характеризуется увеличением тромботических осложнений. В исследовании RE-VERSE AD хирурги высоко оценили быстроту и полноту действия идаруцизумаба, являющегося антителом для дабигатрана, позволившего проводить экстренные хирургические вмешательства.

**5. Резюме.** В любом случае следует помнить и руководствоваться следующими фактами:

1. Пациент с фибрилляцией предсердий имеет сопутствующую патологию и практически всегда нуждается в назначении антикоагулянтов для профилактики инсульта.
2. Ацетилсалициловая кислота, клопидогрел и другие антиагреганты не используются для профилактики инсульта ни в монотерапии, ни в комбинированной терапии.
3. При выборе дозы антикоагулянта следует принимать сбалансированное решение между эффективностью и безопасностью терапии.
4. При клиренсе креатинина <30 мл/мин нет доказательств безопасности НОАК.
5. При высоком систолическом АД (>160 мм рт.ст.) риск внутричерепных гематом очень высокий, следует качественно снижать АД у пациентов с фибрилляцией предсердий.
6. Верапамил увеличивает риски развития геморрагических осложнений, поэтому следует воздержаться от комбинации НОАК и верапамила.
7. Результаты рандомизированных контролируемых исследований показали преимущество дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки перед варфарином с целью профилактики любого инсульта у пациента с фибрилляцией предсердий.
8. Дабигатран – единственный НОАК, имеющий зарегистрированный нейтрализатор действия, позволяющий проводить экстренные процедуры и хирургические вмешательства и повышающий безопасность для пациента при длительном использовании антикоагулянта.

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-121-123

## САХАРОСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА, ЧТО НАМ СЕГОДНЯ ИЗВЕСТНО?

Янишевский С.Н.

*ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург*

В структуре заболеваемости современной популяции особо выделяется неуклонное увеличение количества пациентов с сосудистыми заболеваниями. На медицинских форумах постоянно обсуждаются кардиоваскулярные и цереброваскулярные болезни. Несмотря на то, что тратится много сил и средств на профилактику поражения жизненно-важных органов и систем, количество инфарктов миокарда и инсультов в целом не уменьшается. Для некоторых стран можно отметить увеличение выживаемости, снижение степени инвалидизации после перенесенных инфарктов и инсультов, но число их даже растет. По данным Всемирной организации здравоохранения в странах, к группе которых относится и Россия, в общей структуре смертности до 55% приходится на инфаркты миокарда и мозговые инсульты (Дедов И.И. с соавт., 2008; Гусев Е.И. с соавт., 2007).

Инсульт – третья по частоте причина смертности и одна из главных причин инвалидности (Суслина З.А. с соавт., 2007). Полиморфизм инсульта, как клинического синдрома, зависит не только от многообразия причин, его вызывающих, но и от патофизиологических особенностей этого процесса – темпов формирования инфаркта, состояния коллатерального кровообращения, локализации и степени стеноза магистральных артерий головы и шеи, а также их протяженности, состояния общей гемодинамики, цереброваскулярной реактивности, механизмов ауторегуляции, реологических свойств крови, индивидуальной устойчивости к гипоксии. Все вместе эти факторы определяют локализацию, величину, характер ишемического повреждения и размеры ишемической полутени. Величина остаточного неврологического дефицита во многом определяется состоянием гемодинамического, коллатерального, перфузионного и метаболического резервов головного мозга (Одинак М.М., 2013).

По данным исследования EuroHeart survey, в котором участвовали 110 центров из 25 стран, более 60% пациентов с острой сосудистой патологией имели нарушение углеводного обмена, а у 25% был диагностирован сахарный диабет 2 типа (Bartnik M., 2004). В структуре смертности пациентов с сахарным диабетом 2 типа ведущие места занимают инфаркт миокарда (55%) и мозговой инсульт (29%), что в десятки раз превышает смертность от непосредственного нарушения обмена глюкозы (от комы умирает 3,1% пациентов с диабетом) и микрососудистых осложнений (от гангрены умирает 2,7% пациентов с диабетом). Микрососудистые осложнения приводят в итоге к другим проблемам, связанным с нарушением функции почек, потере зрения и поражению нервной системы. При вовлечении в процесс нервной системы развиваются расстройства чувствительности и движения, нарушения высшей нервной деятельности. Учитывая прогрессивное увеличение пациентов с сахарным диабетом 2 типа, вряд ли можно ожидать уменьшения общего числа инфарктов и инсультов, несмотря на успехи в лечении артериальной гипертензии, дислипидемии и других сосудистых факторов риска.

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом в 3 раза превышает аналогичный показатель для популяции в целом. У пациентов с диабетом риск развития острого инфаркта миокарда в 6-10 раз, а мозговых инсультов – в 4-7 раз выше по сравнению с лицами, не страдающими этим заболеванием (Чугунова Л.А., 2006). После перенесенного инсульта риск развития смертельного исхода в течение 5 лет в группе пациентов, страдающих диабетом, выше, чем при остальных факторах риска сосудистой патологии (Варакин Ю.Я. с соавт., 2012; Кулеш С.Д. с соавт., 2012).

Инсульт является заболеванием с предотвратимым риском, имеющим высокое социальное и экономическое значение. В настоящее время большое внимание уделяется пониманию взаимоотношений СД2 и кардиоваскулярной патологии, в то время как освещение проблем инсульта и СД2 недостаточно. Существенной недооценкой вклада СД2 в развитие инсульта является тот факт, что во многих исследованиях диабет защищался только при ранее диагностированном заболевании. При поправках на возраст, заболеваемость инсультом у пациентов с СД2 в 2,9 раза выше, чем у пациентов без СД2 (Суслина З.А. с соавт., 2007; Kissela B. et al., 2005). Исследование в США (Greater Cincinnati–Northern Kentucky Stroke Study (GCNKSS)) обнаружило увеличение риска развития инсульта у пациентов с СД2 в возрасте 45-54 лет более чем в 5 раз, у афроамериканцев риск еще больший в возрастной группе 35-44 лет, составивший 9,9 раз. Это максимальные риски инсульта в США (Kissela B. et al., 2005). Несмотря на то, что инсульты часто встречаются у пациентов с СД2, многие исследователи отмечают существенно низкую частоту развития ТИА у таких пациентов. Вариант «инсульт-диабет» характеризуется низкой вероятностью обратимости неврологической симптоматики. Это особенно подчеркивает проблему профилактики инсульта в этой группе пациентов.

При любом обсуждении сахарного диабета и его осложнений всегда возникает вопрос – связан ли высокий риск инсульта с хронической гипергликемией. Опубликованные исследования дают противоречивые данные. Lehto et al. (1996), исследовав 1059 пациентов с СД2, обнаружили корреляционную связь между риском развития инсульта и базовой концентрацией глюкозы, содержанием гликированного гемоглобина, длительностью СД2 более 7 лет. Причем именно гипергликемия более 13,4 ммоль/л оставалась значимой после учета других кардиоваскулярных факторов риска, отношение шансов составляло 2,6 по отношению к пациентам с нормогликемией. Похожие данные были обнаружены после исследования Honolulu Heart Program, в котором риск развития инсульта

на фоне гипергликемии был выше в 1,4 раза (Abbott R. et al., 2007). Финские исследователи, используя многовариантный анализ, обнаружили значимую зависимость между уровнем гликированного гемоглобина и риском развития инсульта (Kuusisto J. et al., 1994). Более поздние исследования (ARIC – исследование посвященное изучению риска развития атеросклероза и его осложнений) также подтвердили существование связи между гликированным гемоглобином и высоким риском развития инсульта, причем как в группе пациентов с СД2, так и без него. В противовес этому исследование EPIC не выявило связи между повышенным уровнем гликированного гемоглобина у пациентов без диагностированного СД2 и риском развития инсульта, что можно объяснить ранними стадиями течения диабета без развития ангиопатических осложнений.

Концентрация глюкозы плазмы натощак более 5,5 ммоль/л имеет сильную корреляционную связь между риском развития инсульта и существующим атеросклеротическим поражением артерий, есть данные, что стресс-индуцированная гипергликемия ассоциирована с худшими исходами ишемического инсульта. Хроническая гипергликемия ассоциирована с повышением риска развития инсульта на 17% на каждый 1% увеличения гликированного гемоглобина (Selvin E. et al., 2004).

Клиническое исследование влияния жесткого контроля гликемии на вероятность развития инсульта проведено в исследовании UKPDS (UK Prevention in Diabete Study). Обнаружено статистически недостоверное снижение риска развития инсульта ( $p=0,52$ ) в группе с достигнутым уровнем гликозилированного гемоглобина 7,0%, что говорит о недостаточности только контроля гликемии для профилактики инсульта при СД2. В исследовании ACCORD, приостановленном в 2008 году, обнаружено существенное снижение частоты инсультов и инфарктов миокарда при концентрации гликозилированного гемоглобина менее 6%, но при этом сохранялась высокая смертность. Таким образом, нет четкой взаимосвязи между гипергликемией и инсультом. По-видимому, пациенты с СД2 имеют повышенный риск развития инсульта независимо от уровня метаболического контроля. По данным исследования UKPDS применение метформина в качестве основного препарата терапии СД2 снижало риск развития инсульта у пациентов с ожирением на 44% ( $p=0,03$ ) по сравнению с остальными пациентами, но в качестве фактора сравнения использовалось изменение стиля жизни, то есть прямого сравнения с другими сахароснижающими препаратами в то время не проводили. Впоследствии 5-летнее наблюдательное исследование ADOPT не обнаружило различия между группой метформина и росиглитазоном или глибуридом. Мета-анализ 4 исследований (>10000 пациентов с СД2) по точке «все инсульты» не имело достоверных различий на терапии метформином ( $p=0,18$ ). Субанализ ряда клинических исследований выявил, что применение метформина перед инсультом ассоциировано с развитием не тяжелых инсультов, при этом функциональные исходы не улучшались (данный результат полностью соответствует парадигме развития инсульта при сахарном диабете 2 типа с основным подтипом – лагунарный). Применение препаратов сульфонилмочевины связано с замедлением прогрессирования микрососудистых осложнений, но риск инсульта при такой терапии повышался на 38%, но статистически это было недостоверно ( $p=0,12$ ). Мета-анализ 13 исследований не выявил достоверного влияния использования сульфонилмочевины на риск развития инсульта, причем данная позиция была характерна как для рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), так и для наблюдательных. Использование у пациентов препарата Репаглинид было ассоциировано с уменьшением толщины комплекса интима-медиа, но данных по инсультам не существует. Другой препарат из группы глинидов – Натеглинид – в 6-летнем исследовании NAVIGATIR не смог уменьшить риск развития инсульта в сравнении с плацебо. Один из современных способов преодоления гипергликемии – ингибирование фермента альфа-глюкозидазы препаратом Акарбоза существенно снижал скорость развития атеросклероза, но статистику по инсультам не улучшал. В исследовании Prospective Pioglitazone Clinical Trial In Macrovascular Events (PROactive) 5238 пациентов через 34,5 месяца использования пиоглитазона показали уменьшение встречаемости комбинированной вторичной точки: все случаи смерти, нефатальные инфаркты и инсульты в сравнении с плацебо на 16%,  $p=0,027$ . Но число инсультов не уменьшилось. Впоследствии оказалось, что пиоглитазон оказался эффективным в качестве вторичной профилактики инсульта (-47%,  $p=0,0085$ ), но не для первичной (+6%  $p=0,7$ ). Другой представитель группы глитазонов – тиазолидиндион – показал возможность улучшать функциональные исходы после инсульта в дополнении к уменьшению риска развития деменции. Но по-прежнему не уменьшил риск развития инсульта. Одни из наиболее распространенных антигипергликемических препаратов – глиптины в ходе рандомизированных клинических исследований и последующих мета-анализов не продемонстрировали статистически достоверной эффективности в отношении инсульта. Обнадеживающие данные были получены в ходе РКИ SUSTAIN-6, изучавшего Семаглутид ( $OR=0,61$ ,  $p=0,04$ ), но в реальной клинической практике это не подтвердилось.

Принципиально новый подход в лечении гипергликемии осуществлен в препаратах – ингибиторах натрий-глюкозного котранспортера типа 2 или глифлозинах, приводящего к увеличению экскреции почками глюкозы и натрия. Исследование EMPAREG-OUTCOME (эмпаглифлозин) обнаружило снижение тройной композитной точки (кардиоваскулярная смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт) на 14% ( $p<0,001$ ), снижение смертности на 38% ( $p<0,001$ ), что является лучшими на сегодняшний день достижениями. Но отдельно снизить частоту инсультов все-таки не удалось ( $p=0,26$ ).

Вместо заключения. Сегодня постепенно меняются и дополняются представления о сахарном диабете 2 типа, как многофакторном заболевании с поливалентным поражающим действием. Вклад различных факторов в развитии патологических изменений различен. Гипергликемия является одним из базовых патофизиологических факторов, который «запускает» каскад реакций, обуславливающий «сосудистое лицо» диабета. В основе измене-

ния перфузии головного мозга лежит не только гипергликемия, а также морфологические изменения сосудистой стенки, хроническая гипоксия и системный воспалительный процесс, приводящие к дисфункции нейроциркуляторных единиц (Янишевский С.Н. с соавт., 2013). Поэтому изолированный целевой контроль гипергликемии в итоге не привел к уменьшению риска развития инсульта. Следует расширять список контролируемых данных и конечных точек для достижения эффективности в профилактике инсульта, как результирующей патологии. Что, к примеру, и было частично показано в результатах исследования эмпаглифлозина. Сочетание медикаментозной терапии диабета, активная профилактика других ассоциированных факторов риска развития инсульта, изменение образа жизни смогут вместе снизить частоту инсультов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

#### Литература

1. Дедов, И.И. Эндокринология : национальное руководство / Под ред. акад. РАН и РАМН И.И. Дедова, чл. кор. РАМН Г.А. Мельниченко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1072 с.
2. Гусев, Е.И. Снижение смертности и инвалидности от сосудистых заболеваний в Российской Федерации. / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, В.В. Крылов // Неврологический вестник. – 2007. – Т. XXXIX, вып. 1. – С. 128-133.
3. Суслина, З.А. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин // Анн. клин. и эксперимент. неврол. – 2007. – № 1. – С.22–28.
4. Одинак, М.М. Нейромедиаторная терапия инсульта: результаты некоторых исследований / М.М. Одинак, С.Н. Янишевский, И.А. Вознюк, Н.В. Цыган // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – №45-4. – С. 6-12.
5. Bartnik, M. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. / M. Bartnik // Eur Heart J. – 2004. – Vol.25(21). – P.1880–1890.
6. Чугунова, Л.А. Цереброваскулярные заболевания и сахарный диабет 2 типа. / Л.А. Чугунова, П.Р. Камчатнов, А.В. Чугунов, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2006. – № 1. – С.34-40.
7. Kissela, B. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. / B. Kissela, J. Khoury, D. Kleindorfer [et al] // Diabetes Care. – 2008. – Vol.28. – P.355–359.
8. Selvin, E. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. / E. Selvin, S. Marinopoulos, G. Berkenblit [et al] // Ann Intern Med. – 2004. – Vol. 141. – P.421–431.
9. Янишевский, С.Н. Особенности ремоделирования сосудов при сахарном диабете 2 типа и церебральной дегенеративно-дилатационной артериопатии. / С.Н. Янишевский, О.Н. Гайкова, Т.М. Саруханов [и др.] // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л.Поленова. – 2013. – Т.V, №1. – С. 37–43.

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-124-126



## ТЕЗИСЫ

---

### **ВЫБОР МЫШЦ-МИШЕНИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ МЕСТНЫХ БЛОКАД В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА И ХРОНИЧЕСКИМИ БОЛЯМИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ**

**Антонен Е.Г.**

*Петрозаводский государственный университет, г. Петрозаводск*

С целью купирования хронической боли в спине, увеличения моторных функций и уменьшения степени согбенной позы у больных с болезнью Паркинсона (БП) в качестве симптоматического лечения в схеме комбинированной терапии боли использовали местные внутримышечные блокады.

Пациентам с ригидно-дрожательной формой БП II стадии (по Хену и Яру) (n=35; м.:ж. – 19:16; в возрасте – 63:67 лет; длительность заболевания – 3:5 лет соответственно) с умеренной степенью моторных расстройств (35,2 балла по UPDRS), на фоне лечения (АДАР; леводопа/карбидопа), без двигательных дискинезий, с хроническими болями внизу спины (степень выраженности болевого синдрома по вербальной аналоговой шкале боли (ВАШ) –  $8 \pm 1$  б.) на фоне дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника (остеохондроз – в 100%; спондилоартроз – в 69%; спондилез – в 43% случаев; по данным спондилограмм и МРТ позвоночника) проведена обезболивающая терапия: анальгетики и/или НПВС, противосудорожные, антидепрессанты. На фоне лечения у большинства пациентов интенсивность болевого синдрома снизилась до  $4 \pm 2$  б. по ВАШ ( $p < 0,05$ ), а в 34,3 % случаев – был полностью купирован. В 62,9% случаев усиление боли во второй половине дня сочеталось с окончанием действия текущей плановой дозы леводопы (чаще во второй или третий прием препарата в течение суток). Осуществили внутримышечное введение 0,5% новокаина в объеме 10,0 мл и миорелаксанта – толперизона 1,0 (мидокалм) в двуглавую мышцу бедра (длинное и короткое брюшки), полусухожильную, полуперепончатую, камбаловидную мышцы с обеих сторон. Выбор мышц осуществлялся с учетом выполняемых этими мышцами функций. Так, двуглавая мышца бедра разгибает ногу в тазобедренном суставе и ротирует ее наружу, сгибает разогнутое колено наружу, разгибает туловище из предварительно согнутого положения, опосредованно, уплощая поясничный лордоз (две и одна точка введения в длинное и короткое брюшко мышцы соответственно). Полусухожильная мышца разгибает ногу в тазобедренном суставе в опорной ноге, обеспечивая толчок при ходьбе. Тормозит голень неопорной ноги при ходьбе вперед, управляет степенью наклона туловища вперед, обеспечивает перекачивание стопы с пятки на носок с ее последующим отрывом от поверхности пола (две точки введения). Камбаловидная мышца сгибает голеностопный сустав, сохраняет вертикальное положение туловища (три точки введения). Полуперепончатая мышца разгибает ногу в тазобедренном суставе опорной ноги, обеспечивая толчок при ходьбе (две точки введения). После проведения пяти блокад боль в спине уменьшилась до  $2 \pm 1$  б. по ВАШ ( $p < 0,05$ ). В 48,6% случаев пациенты полностью закончили проведение обезболивающей терапии, в 28,5% случаев – выполняли эпизодический курсовой прием с хорошим терапевтическим эффектом, в 22,9% случаев – продолжали лечение в прежней дозе и комбинации лекарственных препаратов. Зарегистрирована хорошая переносимость лечения: у всех пациентов отсутствовали системные побочные эффекты, в 57,1% случаев отмечена высокая приверженность пациентов к лечению

в будущем; в 34,3% случаев в зоне в/м инъекций отмечались кровоподтеки небольшого размера. Уменьшилась согбенная поза, степень сгибательного гипертонуса в ногах.

Таким образом, боли в спине у больных с БП являются собственно сенсорными симптомами заболевания; в 62,9% случаев – причина боли связана с флюктуацией конца дозы леводопотерапии сенсорного типа, обусловлена нарастанием мышечного тонуса в двуглавой мышцах бедра, полусухожильной, полуперепончатой, камбаловидной мышцах нижних конечностей, управляющих степенью наклона туловища вперед и обеспечивающих перекачивание стопы с пятки на носок с ее последующим отрывом от поверхности пола, что, неизбежно, способствует формированию патологической согбенной позы у больных с БП, нарушение перераспределения осевой нагрузки на переднюю и заднюю поверхность тел позвонков, формирование вторичных дегенеративно-дистрофических изменений в позвоночнике и, как следствие, появление и поддержание хронического характера болевого синдрома в нижней части спины у этих больных. В комплексной обезболивающей терапии при лечении немоторных сенсорных (болевых) расстройств болезни Паркинсона целесообразно использовать местные блокады с миорелаксантом и местным анальгетиком, это приводит к значительному снижению интенсивности боли, уменьшению согбенности позы, улучшению качества жизни пациентов, создает условия для проведения активной физической реабилитации.

## КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ СНА У БОЛЬНЫХ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

**Антонен Е.Г.**

*Петрозаводский государственный университет, г. Петрозаводск*

С целью коррекции нарушений сна у больных с болезнью Паркинсона (n=35) на фоне хронической ишемии мозга, сосудистой энцефалопатии II ст. с преимущественным поражением ВББ (ХИМ II ст.) оценена эффективность препарата агомелатин.

В исследовании приняли участие пациенты с ригидно-дрожательной формой БП II стадии (по Хену и Яру) (n=35; м.ж. – 19:16; в возрасте – 63:67 лет; длительность заболевания – 3:5 лет соответственно) с умеренной степенью моторных расстройств (35,2 балла по UPDRS), коррекция симптомов паркинсонизма осуществлялась комбинацией препаратов (АДАР – проноран 50 мг, 200 мг в сутки в 4-е приема; леводопа/карбидопа 500–750 мг в сутки в 4-е приема). Все пациенты предъявляли жалобы на нарушение ночного сна. Клинический диагноз подтвержден результатами лабораторных, нейрофункциональных методов исследования (ТС БЦА, ЭЭГ, РЭГ, ЭКГ), осмотрами специалистов (окулист, терапевт, эндокринолог и др.), методами нейровизуализации (МРТ, СКТ головного мозга). Количественную оценку состояния больного осуществляли с помощью набора шкал: госпитальная шкала тревоги и депрессии, депрессии Гамильтона, оценки ночного сна А. М. Вейн и соавт. (2001) (ШОНС), общего клинического впечатления врача (для оценки тяжести заболевания; CGI-S), оценки клинического состояния и его динамики врачом и пациентом (CGIC и PGIC соответственно) после заключения добровольного информированного согласия между пациентом и врачом. В ходе исследования (2 месяца; 4 визита) агомелатин (вальдоксан) назначали в дозе 25 мг однократно в сутки (за 10-15 минут до сна, отправление ко сну регулярно, до 24.00). Осуществляли учет всех вновь возникающих жалоб и симптомов, изменений в клинических и лабораторных показателях. Обработка и анализ результатов исследования проводились с помощью пакета программ статистической обработки Microsoft Excel с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6,0 StatSoft Inc. (USA). При оценке ночного сна по ШОНС и CGI-S установили значительное нарушение качества и структуры ночного сна (от 16 до 13 баллов) в 42,8% случаев и в 48,2 % случаев – умеренное нарушение (20 баллов) сна (от 22 балла и больше – сон не нарушен). На фоне терапии агомелатином ко 2-му визиту значительное нарушение качества ночного сна зарегистрировано в 28,6% случаев, умеренное – в 57,1% и легкое – в 19,7% случаев. У большинства пациентов (в 71,4% случаев) нарушения сна достигли степени умеренных расстройств, прогрессивно улучшаясь к 3-му визиту (p<0,05). К 4-му визиту показатели нарушений сна не изменялись. Доказано наличие зависимости между длительностью приема агомелатина и улучшением качества сна от визита к визиту (r=0,6; p<0,05). Статистически достоверных изменений показателей массы тела, ЧСС, пульса, АДс, АДд, активности АлАТ, АсАТ, общего билирубина, ЭКГ на протяжении всего периода лечения не зарегистрировали (p>0,05).

Таким образом, агомелатин в дозе 25 мг в сутки в течение 8-ми недель высоко эффективен и безопасен при коррекции нарушений сна у лиц, страдающих болезнью Паркинсона в сочетании с сосудистой энцефалопатией II ст. Отмечена хорошая переносимость препарата. При приеме агомелатина выявлена высокая степень приверженности больных к лечению. Доказано наличие зависимости между длительностью приема агомелатина и улучшением качества сна от визита к визиту.

## ПРИМЕНЕНИЕ КСЕНОТЕРАПИИ ПРИ АБУЗУСНОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ

Ардашев В.Н.<sup>1</sup>, Базий Н.И.<sup>1</sup>, Стеблецов С.В.<sup>1</sup>, Курбангалиев Р.И.<sup>2</sup>,  
Коваленко П.А.<sup>2</sup>, Шарипова С.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Клиническая больница №1 (Волынская) УДП РФ,

<sup>2</sup>ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко,

<sup>3</sup>«Медицинский центр КСЕНОТЕРАПИИ», Москва

Абузусная головная боль (АГБ) – это головная боль, возникающая на фоне постоянного применения обезболивающих препаратов при наличии мигрени и прочих цефалгических синдромов. Ранее использовались такие термины, как «рикошетная» головная боль, лекарственная головная боль, «анальгетик-зависимая» головная боль, головная боль отмены.

Абузусная боль встречается у 4% пациентов с головной болью. В специализированных клиниках ее диагностируют у 40% пациентов. Наиболее часто, она проявляется двусторонней цефалгией давящего или сжимающего характера, незначительной или умеренной интенсивности. Болевые ощущения при злоупотреблении пациентом обезболивающими препаратами (не менее 15 дней в месяц в течение 3 мес. и более) беспокоят практически ежедневно. Они сопровождаются депрессией, паническими атаками, тревогой, нарушением сна.

Лечение АГБ осуществляется путем отмены абузусного препарата, фармакологической детоксикации, адекватного альтернативного обезболивания, а также назначением антидепрессантов.

Нами проведено исследование эффективности ингаляций медицинского ксенона у 12 пациентов страдающих абузусной головной болью.

В 4 случаях заболевание вызвано длительным приемом триптанов по поводу «мигреноподобной цефалгии», остальные пациенты принимали комбинированные анальгетики. Длительность заболевания колебалась от полугода до двух лет.

Лечение проводилось путем сочетания ингаляций медицинского ксенона с приемом антидепрессантов и полного отказа пациентов от абузусных анальгетиков. Эффективность лечения оценивалась по интенсивности приступов боли (по визуальной аналоговой шкале), частоте приступов, количеству употребляемых анальгетиков.

Количество процедур зависело от длительности анамнеза, стойкости клинических проявлений заболевания и составляло 10-15 ингаляций (в среднем – 12,2 процедуры). Продолжительность одной ингаляции составляла 20 минут. Концентрация ксенона в газовой смеси, и продолжительность процедуры подбирались индивидуально. Положительный эффект после десяти ингаляций был достигнут у 7 пациентов: полный отказ от приема препаратов, ставших причиной заболевания и купирование болевого синдрома. В двух случаях понадобилось проведение 15 ингаляций для достижения аналогичного эффекта. В трех случаях удалось снизить дозу принимаемых препаратов (в двух – комбинированные анальгетики, содержащие опиоиды, и в одном – триптаны) в два раза, при этом у этих пациентов изначально отмечалась недостаточная мотивация на излечение.

Таким образом, результаты исследования показывают эффективность применения ксенотерапии в комплексном лечении абузусной головной боли.

Одним из важных преимуществ, медицинского ксенона является адекватное альтернативное обезболивание, высокая скорость анксиолитического и антидепрессивного эффекта и отсутствие выраженной седации. Представляется целесообразным дальнейшее изучение и внедрение в клиническую практику ксеноно-кислородных ингаляций.

## ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ НАДЪЯДЕРНЫЙ ПАРАЛИЧ С ЦЕРЕБЕЛЛЯРНОЙ АТАКСИЕЙ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Артемяева Д.В., Фархутдинова А.И.

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) – спорадическое нейродегенеративное заболевание, вызванное аккумуляцией гиперфосфорилированного  $\tau$ -белка в нейронах и глиальных клетках. Выделено 8 фенотипов ПНП, которые объединяет наличие у больных вертикального паралича зрения. Нами наблюдается *пациент М. 63 лет*, с длительностью заболевания около 4 лет. Первыми проявлениями болезни были беспричинные падения без утраты сознания, которые объяснялись большим неустойчивостью. С течением времени заболевание прогрессировало: утратился речевой контакт с больным, перестал садиться, ходить без посторонней помощи, появилось поперхивание при проглатывании твердой и жидкой пищи, насильственный смех. Собрать анамнез у больного невозможно из-за отсутствия речевого контакта. Со слов жены, больной не может сохранить положение сидя или стоя, «заваливается» то в одну, то в другую сторону, из-за чего может передвигаться только с двухсторонней поддержкой.

В неврологическом статусе обращает на себя внимание наличие и своеобразие синдрома паркинсонизма – зафиксированная согбенная поза с наклоном головы вперед, невозможностью разогнуть шею, резким повышением тонуса в грудино-ключично-сосцевидных мышцах; отсутствие тремора покоя; нарушение речи, связанное с повышением тонуса в речевой мускулатуре – первый слог больной произносит, последующие с большими паузами, постепенным снижением звучности, не оканчивает слово. Построить фразы не может. В медицинской документации не зарегистрирована асимметрия акинетико-ригидного синдрома в конечностях, что было бы характерно для болезни Паркинсона. Адекватно реагирует на осмотр, приказания выполняет. Супрануклеарный паралич взора – парез взора вниз, его ограничение при взгляде вверх, + с-м «кукольных глаз».

Наряду с перечисленным выявляется мозжечковая симптоматика (+ симптом Холмса с 2 сторон, асинергия Бабинского, грубое интенционное дрожание при выполнении пяточно-коленной пробы). Когнитивные функции по шкале MMSE – 16 баллов, тест часов – 4 балла, МОСА – 9 баллов. МРТ головного мозга: выявляется симптом «клюва колибри», множественные очаги ангиоэнцефалопатии в больших полушариях, мелкокистозная трансформация базальных ядер, истончение расширение ликворных пространств.

Учитывая прогрессиентность течения, сочетание паркинсоновского, мозжечкового синдромов с надъядерным параличом, своеобразие синдрома паркинсонизма, результаты нейровизуализации выставлен диагноз: «Прогрессирующий надъядерный паралич с церебеллярной атаксией в форме двустороннего повышения тонуса по экстрапирамидному типу в конечностях, в аксиальных мышцах, речевой мускулатуры с выраженным нарушением двигательной функции, (больной лишен возможности самостоятельно садиться, ходить без двухсторонней поддержки); нарушением речевого контакта; двустороннего мозжечкового синдрома; супрануклеарного надъядерного паралича»

Дифференциальный диагноз проводился между кортикобазальной дегенерацией, лобнотемпоральной деменцией, болезнью Бинсвангера, мультисистемной атрофией, различными фенотипами ПНП. Болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского представляла наибольшие трудности в дифференциальной диагностике и была исключена присутствием в клинической картине заболевания мозжечкового синдрома, а также сгибательной позой головы.

## МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНЫЕ МАРКЕРЫ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

**Блинов Д.С., Донец Д.А., Полтавский И.Д., Труфанов А.Г., Литвиненко И.В.**

*ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург*

**Введение.** Рассеянный склероз (РС) – хроническое прогрессирующее аутоиммунное нейродегенеративно-воспалительное заболевание центральной нервной системы. Актуальность его определяется большой частотой возникновения, имеющей тенденцию к росту, поражением лиц молодого и трудоспособного возраста и высокой степенью инвалидизации в связи с уменьшением объема как серого, так и белого вещества головного мозга, за счет нейродегенерации и демиелинизации отростков. В связи с этим максимально ранняя диагностика данного заболевания приобретает первостепенное значение. МР-морфометрия позволяет измерить объемные показатели различных структур головного мозга.

**Цель исследования:** сравнить полученные результаты МР-морфометрии с данными клинического обследования, результатами других методов инструментальной диагностики и нейропсихологического тестирования.

**Материалы и методы.** Обследовано 15 пациентов с ремитирующим фенотипом рассеянного склероза. Среди всех обследованных пациентов было 60% женщин (n=9) и 40% мужчин (n=6), в возрасте от 18 до 40 лет. Средний возраст составил  $28,8 \pm 4,9$  лет. Длительность заболевания  $2,8 \pm 2,5$  года, средний балл EDSS  $2,8 \pm 1,4$ . Нами так же была использована глобальная шкала оценки тяжести течения рассеянного склероза (MSSS). Баллы MSSS распределились от 4,82 до 6,98 процентиля, что соответствует прогрессирующему течению, но не доходят до порога инвалидизации. Всем выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга на томографе с напряженностью магнитного поля 3,0 Тл с использованием контрастного усиления и последующая постпроцессинговая обработка полученных данных при помощи программного обеспечения FreeSurfer.

**Результаты и обсуждения.** В ходе нашего исследования мы определили, что уменьшение объема мозгового вещества по результатам МР-морфометрии выявляется уже на самых ранних этапах рассеянного склероза. И по нашим данным, имеет сильную корреляционную связь с длительностью заболевания, баллами EDSS и MSSS. Помимо связей с клиническими критериями, нами выявлены сильные корреляционные связи данных МР-морфометрии с различными показателями, оцениваемыми при оптической когерентной томографии сетчатки, в частности со слоем нервных волокон (RNFL), толщиной комплекса ганглионарных клеток (GCC), толщиной хориоидеи и другими показателями.

**Заключение.** Таким образом, можно сказать, что МР-морфометрия играет весьма значимую роль в ранней диагностике РС и должна быть использована в диагностике рассеянного склероза, так как позволяет уточнить патогенез и начать своевременную, таргетную терапию.

## ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ СЕТЧАТКИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

**Блинов Д.С., Донец Д.А., Полтавский И.Д., Труфанов А.Г., Литвиненко И.В.**

*ВмедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург*

**Введение.** В связи с огромной социальной значимостью рассеянного склероза (РС), ранняя и достоверная диагностика этого заболевания является крайне актуальной задачей. Распространенным признаком РС является субклинический зрительный дефицит вследствие потери аксонов сетчатки. Нарушения нейрональных структур глаз традиционно оцениваются методом оптической когерентной томографии сетчатки (ОКТ).

**Цели исследования.** Оценить эффективность оптической когерентной томографии в качестве метода ранней диагностики РС. Выявить связь между изменениями в сетчатке и другими клиническими и инструментальными проявлениями рассеянного склероза.

**Материалы и методы.** Нами обследовано 15 пациентов с ремитирующим фенотипом рассеянного склероза вне обострения, без ретробульбарного неврита в анамнезе. Всем проведено комплексное лабораторное и клинично-инструментальное обследование которое включало неврологический осмотр, оценку степени инвалидизации по шкале EDSS, определение тяжести течения по шкале MSSS, нейропсихологическое тестирование. Оптическая когерентная томография сетчатки глаз выполнялась на спектральном оптическом когерентном томографе SOCT Copernicus. При проведении оптической когерентной томографии сетчатки глаз оценивались толщина хориоидеи, сосудистая плотность, толщина сетчатки в перифовеолярной, парафовеолярной и фовеолярной областях, толщина слоя нервных волокон сетчатки (RNFL – retinal nerve fiber layer), толщину комплекс ганглионарных клеток (GCC–ganglioncellcomplex), объем глобальной потери (GLV – global loss volume), объем фокальной потери (FLV – focal loss volume) одного глаза.

**Результаты и обсуждения.** В результате анализа полученных после исследования данных можно говорить о наличии сильной корреляционной связи показателей ОКТ с другими методами оценки течения РС. В частности определение толщины хориоидеи, толщины сетчатки во всех областях (пара-, пери- и фовеолярной), оценка комплекса ганглионарных клеток, глобальных и фокальных потерь могут служить маркером прогрессирования рассеянного склероза, так как имеют сильную зависимость от длительности заболевания, инвалидизации (по шкале EDSS) и степени тяжести течения рассеянного склероза (MSSS). Если учесть патогенез и результаты оптической когерентной томографии можно говорить о нейродегенерации как механизме прогрессирования при рассеянном склерозе. Отсюда следует вывод, что выявление определенных показателей в результатах ОКТ позволит прогнозировать течение РС и, тем самым, в результате назначить терапию.

**Заключение.** Поскольку головной мозг и сетчатка глаза устроены сходным образом, оценка выраженности изменений сетчатки как косвенного признака нейродегенерации головного мозга предопределяет для ОКТ исключительную роль в ранней диагностике РС. Наши данные доказывают возможность использования ОКТ в качестве метода ранней диагностики РС.

## ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ АДАПТАЦИЯ К ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА У ЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ КАРЕЛИЯ

**Буркин М.М., Молчанова Е.В., Хяникяйнен И.В.**

*ПГУ, г. Петрозаводск*

**Введение.** Неблагоприятные погодно-климатические условия Республики Карелия (РК) создают дополнительную нагрузку на системы адаптации организма, в первую очередь, на систему кровообращения, повышая риск сосудистых катастроф. Хорошо изучены физиологические аспекты адаптации и дезадаптации у жителей северных территорий. Вместе с тем, исследование механизмов личностной адаптации у лиц РК, страдающих ранней стадией (РС) хронической ишемии мозга (ХИМ), на основе использования системной психодиагностики до настоящего времени не проводилось.

**Цель** – рассмотреть адаптационную систему личности жителей РК, страдающих РС ХИМ, проанализировать их преморбидные защитно-компенсаторные механизмы.

**Материалы и методы.** Для экспериментального исследования отобрано 280 больных с РС ХИМ, находившихся на лечении у врача-невролога ведомственной поликлиники г. Петрозаводска (основная группа – ОГ; средний возраст  $53,9 \pm 8,1$  лет; гендерный индекс 1:1). Контрольная группа (КГ) включала здоровых лиц, сопоставимых с лицами основной группы по поло-возрастным характеристикам ( $n=32$ ; средний возраст  $52,4 \pm 6,5$  года; гендерный индекс 1:1;  $p > 0,05$ ). У лиц ОГ и КГ механизмы психологической адаптации (механизмов психологических защит (МПЗ) и копинга) исследовали посредством: «Индекса жизненного стиля» (ИЖС) (2005) по Р. Плутчику, Г. Келлерману, Х. Р. Конте в модификации Л. И. Вассермана; и стандартизированного теста Р. Лазаруса в модификации Л. И. Вассермана. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета Statistica 6,0.

**Результаты и их обсуждение.** Для лиц с РС ХИМ, по сравнению с КГ, было характерно повышение общего показателя напряжения МПЗ ( $52,9 \pm 2,5$  и  $37,4 \pm 2,6$  перцентилей в соответствующих группах сравнения;  $p < 0,01$ ). Кроме того, пациенты отличались от здоровых значимо большей напряженностью таких МПЗ, как: «отрицание» ( $63,2 \pm 3,7$  и  $36 \pm 3,1$ ;  $p < 0,01$ ), «компенсация» ( $58,9 \pm 4$  и  $31,9 \pm 4,7$ ;  $p < 0,01$ ), «проекция» ( $57,4 \pm 3,9$  и  $42,5 \pm 4,6$  перцентилей в ОГ И КГ;  $p < 0,05$ ) (первые три ранговые места). Кроме того, пациенты с ХИМ имели повышение общего показателя напряженности МПЗ также и за счет «регрессии» ( $56,7 \pm 5,0$  и  $31,7 \pm 3,7$ ;  $p < 0,01$ ), «вытеснения» ( $51,9 \pm 3,2$  и  $32,8 \pm 3,5$ ;  $p < 0,01$ ), «реактивного образования» ( $51,7 \pm 3,9$  и  $41,7 \pm 3,9$ ;  $p < 0,01$ ) (4–6 ранговые места) при отсутствии достоверных различий с контрольной группой по «замещению» ( $39,1 \pm 2,1$  и  $34,8 \pm 3,0$ ;  $p > 0,05$ ) и «интеллектуализации» ( $52,8 \pm 4,3$  и  $51,8 \pm 3,0$  перцентилей в ОГ и КГ соответственно;  $p > 0,05$ ). Выявили, что для пациентов с РС ХИМ, по сравнению со здоровыми лицами, лишь два копинга имели значимо высокую напряженность: «Поиск социальной поддержки» ( $68,89 \pm 19,45$  и  $49,39 \pm 12,48$ ) и «Принятие ответственности» ( $69,64 \pm 18,63$  и  $42,15 \pm 18,9\%$ ;  $p < 0,05$ ). Лица с РС ХИМ реже, чем здоровые лица КГ, использовали такую копинг-стратегию как «Планирование решения проблем» ( $60 \pm 22,32$  и  $71,07 \pm 11,03\%$ ;  $p < 0,05$ ). Таким образом, лица с ХИМ (в силу начальной стадии церебральной дисгемии) характеризуются «мозаичностью» адаптивных и дезадаптивных индивидуально-личностных черт защитно-совладающего стиля поведения, что требуется учитывать в программах психолого-психотерапевтической коррекции.

**Заключение.** Для пациентов РК с РС ХИМ характерно повышение общего показателя напряжения МПЗ преимущественно за счет «отрицания», «компенсации» и «проекции». Ведущими стратегиями совладающего со стрессом поведения у них являются поиск социальной поддержки и принятие ответственности на себя.

## ОСОБЕННОСТИ И ВЗАИМОСВЯЗЬ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ И ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Вецлер М.В., Ковалев М.А., Черкасова В.Г., Муравьев С.В., Чайников П.Н.

*ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, г. Пермь*

**Введение.** Совокупность когнитивных и вегетативных расстройств является традиционным предметом изучения у пациентов, страдающих неврологическими заболеваниями. Исследования выраженности когнитивного дефицита у лиц молодого возраста немногочисленны. Известно, что когнитивные нарушения у лиц молодого возраста практически всегда коморбидны и носят нейродинамический характер.

**Цель исследования:** изучить взаимосвязь состояния когнитивных функций и уровня вегетативной регуляции у практически здоровых лиц молодого возраста.

**Материалы и методы.** Обследовано 43 человека молодого возраста (средний возраст  $21,30 \pm 0,76$ ), не страдающих на момент исследования соматическими и психическими заболеваниями, женщин было 28, мужчин – 15. Когнитивные функции оценивались при помощи Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA). Вегетативная регуляция оценивалась с использованием кожных симпатических вызванных потенциалов (КСВП). Регистрация КСВП осуществлялась по упрощенной одноканальной схеме. Анализировались значения КСВП, полученные как при определении порогового значения электрического тока, так и при повторной стимуляции.

**Результаты и их обсуждение.** У мужчин оказались достоверно большими, чем у женщин значения S1 и S2a как при пороговой, так и при повторной стимуляции, что свидетельствует о более поздней активации симпатического звена вегетативной нервной системы. Помимо этого мужчины демонстрировали достоверно меньший вклад симпатической нервной системы (величина значения A2) в формирование КСВП при повторной стимуляции, что логично дополняется достоверно большей величиной S1 у мужчин при проведении повторной стимуляции.

По результатам исследования был обнаружен ряд достоверных корреляционных связей, указывающий на обеспечение когнитивных функций должным уровнем сегментарной симпатической регуляции. У женщин обнаружена достоверная отрицательная корреляционная связь между количеством баллов по блокам MoCA «абстракция» и «называние» и временными значениями реактивности симпатического звена вегетативной регуляции при повторной стимуляции – S1 и S2a.

У мужчин были выявлены достоверные положительные корреляционные связи между количеством баллов по блоку «зрительно-конструктивный праксис» и величинами силы тока для формирования КСВП при пороговой и повторной стимуляции, свидетельствующих о времени формирования центрального «триггера» КСВП. Также у мужчин количество баллов по блоку «зрительно-конструктивный праксис» и сумма баллов MoCA достоверно отрицательно коррелировали со значением S2b при повторной стимуляции, свидетельствующем о завершении формирования рефлекторной симпатической реакции.

Несмотря на одинаковый уровень развития когнитивных функций у молодых практически здоровых лиц разного пола, значительно больший вклад в процесс познания мира у женщин вносит симпатическая нервная система за счет более срочной и более выраженной реактивности сегментарного звена. У мужчин достаточный уровень когнитивных функций обеспечивается меньшим напряжением адаптационных механизмов.

## **ПРОФИЛЬ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВУЮ ТРАВМУ**

**Воробьев С.В.**

*СПбГПМУ, Санкт-Петербург*

Среди наиболее частых форм неврологической патологии одно из ведущих мест занимает черепно-мозговая травма (ЧМТ), способствующая формированию отдельных синдромов, свидетельствующих о хронизации патологического процесса и трактуемых в рамках посттравматической энцефалопатии. В общей структуре последствий ЧМТ значительная роль принадлежит когнитивным нарушениям, которые играют ключевую роль в формировании дезадаптации пострадавших, снижению качества их жизни. Своевременная диагностика нарушений высших корковых функций способствует выстраиванию рационального алгоритма лечебно-реабилитационных мероприятий и, как следствие, наиболее полному восстановлению больных.

В проведенное нами исследование было включено 325 больных, перенесших в анамнезе ЧМТ различной степени тяжести, которые активно предъявляли жалобы когнитивного характера. Пациенты были разделены на пять групп. Первую составили 140 больных с перенесенным сотрясением головного мозга, вторую – 67 больных с повторной ЧМТ, третью – 28 пациентов с перенесенным ушибом легкой степени тяжести, четвертую – 39 пациентов с ушибом средней степени тяжести в анамнезе, пятую – 51 больной с перенесенным ушибом тяжелой степени тяжести. С момента травмы до обследования прошло не менее 1 года. Всем пациентам было проведено расширенное нейропсихологическое обследование, направленное на исследование различных составляющих когнитивной сферы: памяти, и внимания, функции речи, праксиса, гнозиса, способности к нахождению сходств и различий, абстрагированию, а также формированию умозаключений.

В результате выполненного обследования установлено, что пациенты с посттравматическими когнитивными нарушениями, предъявляют достаточно большое количество разнообразных жалоб «когнитивного характера». При этом наиболее часто они сообщали о нарушении концентрации внимания и его устойчивости, а также снижении умственной работоспособности. Частота их предъявления возрастала в группах лиц, перенесших более тяжелую ЧМТ. Подобная тенденция сохранялась и при проведении нейропсихологического тестирования. Кроме того, было установлено, что для данной категории больных характерным является превалирование нетяжелых (легких и умеренных) когнитивных нарушений. Деменция встречалась только у лиц, перенесших ушиб головного мозга тяжелой степени тяжести. Также нами был установлен профиль расстройств функций высшей нервной деятельности, определяющий клиническую картину посттравматических когнитивных нарушений. Основными его компонентами являются следующие составляющие: Нейродинамические расстройства, нарушения регуляторных функций, нарушения памяти, преимущественно вторичного характера и иные когнитивные нарушения (зрительно-пространственные, речевые), носящие слабо выраженный характер и обнаруживаемые только у больных, имевших в анамнезе ушиб головного мозга средней и/или тяжелой степени тяжести.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили установить спектр клинических проявлений и доминирующие варианты посттравматических когнитивных нарушений, что способствует оптимизации и повышению эффективности проводимых терапевтических и реабилитационных мероприятий как в амбулаторных, так и стационарных условиях.

## **ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И ПАТОГЕНЕЗ ИХ ФОРМИРОВАНИЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ**

**Воробьев С.В.<sup>1</sup>, Соколов А.В.<sup>2</sup>, Фокин В.А.<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>СПбГПМУ, <sup>2</sup>НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург*

Одной из основных причин формирования когнитивных нарушений у лиц молодого возраста является черепно-мозговая травма (ЧМТ). Однако, несмотря на важность изучения данной проблемы, особенности клинической картины, а также механизмы развития нарушений высших корковых функций после ЧМТ зачастую далеко недостаточно освещаются в специализированной литературе, что снижает эффективность терапии данной категории больных.

В результате проведенного нами исследования, включавшего 325 больных, перенесших в анамнезе ЧМТ различной степени тяжести, и имевших когнитивные расстройства был определен их клинический профиль. При этом отмечено существенное доминирование нетяжелых (легких и умеренных) когнитивных нарушений. Среди основных компонентов посттравматических когнитивных нарушений можно выделить нейродинамические расстройства, нарушения регуляторных функций, расстройства памяти, преимущественно вторичного характера.

Из общей группы больных, перенесших ЧМТ, для выполнения комплексного МР-обследования были отобраны 41 человек с повторной легкой травмой мозга и ушибом головного мозга тяжелой степени тяжести. Кроме того, дополнительно с позиций выработки нормативных значений, сформирована группа из 20 практически здоровых лиц. В качестве методов компьютерной нейровизуализации выполнены функциональная МРТ (фМРТ) с использованием в качестве стимула задания на зрительное запоминание, МР-морфометрия и МРС области поясной извилины. Результаты фМРТ свидетельствуют о вовлечении в работу нескольких центров головного мозга, участвующих в реализации выбранного стимульного задания. Характер распределения активаций свидетельствует о нарушении работы первого функционального блока у больных с посттравматическими когнитивными расстройствами. Также наблюдается снижение эффективности организации сложных двигательных актов при выполнении заданий по инструкции, ухудшение комплексного восприятия зрительных стимулов, нарушении зрительной памяти и функциональной взаимосвязи различных отделов головного мозга, снижение мотивации и излишнее эмоциональное реагирование при выполнении предъявляемого задания. При проведении МРС выявленные изменения говорят о наличии многовекторных нарушений метаболизма, приводящих к стойкому снижению функциональной активности нейронов. В первую очередь они заключаются в развитии энергодифицита, активации анаэробного гликолиза, формировании глутаматергической нейромедиаторной недостаточности, опосредованном запуске реакций эксайтотоксичности. Методом МР-морфометрии у пациентов перенесших ЧМТ найдено несколько участков атрофии преимущественно лобной и височной локализации. Эти изменения были характерны, прежде всего, для больных с последствиями ушиба головного мозга тяжелой степени тяжести.

Таким образом, на основании проведенного комплексного обследования установлены основные проявления посттравматических когнитивных нарушений и их морфо-функциональные основы, что позволяет качественно улучшить терапевтическую тактику и добиться более благоприятного прогноза заболевания.

## АНАЛИЗ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ ШКАЛЫ iNPH RADSCALE ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ГИДРОЦЕФАЛИИ

Гаврилов Г.В., Радков М.Н., Гайдар Б.В., Свистов Д.В.

*ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург*

**Введение:** идиопатическая нормотензивная гидроцефалия (иНТГ) – заболевание, проявляющееся расширением ликворосодержащих пространств и триадой Хаким-Адамса. Для оценки показаний к вентрикулоперитонеальному шунтированию применяются различные шкалы, в частности, – iNPH RadScale, ранжирующая радиологические симптомы, специфичные для иНТГ и общие для всех форм гидроцефалии.

**Цель:** сравнительная оценка МР-параметров iNPH RadScale у пациентов с различными видами гидроцефалии для определения корреляции диагноза иНТГ с присутствием определённых радиологических признаков, включённых в данную шкалу.

**Материалы и методы:** в исследовании использованы данные МРТ головного мозга до оперативного лечения 175 пациентов, из которых у 117 пациентов верифицирован диагноз иНТГ, у 58 пациентов наблюдались другие виды гидроцефалии. В соответствии с iNPH RadScale измерялись 7 радиологических показателей с максимальным значением суммы баллов – 12. Проведен корреляционный анализ показателей с наличием диагноза иНТГ, сравнение суммы баллов между группами по iNPH RadScale. Статистическая обработка данных проводилась методом Хи-квадрат, расчёта коэффициента корреляции Пирсона.

**Результаты и обсуждение:** выявлена сильная корреляция наличия иНТГ с присутствием локального расширения борозд ( $r=0,874$ ,  $p<0,001$ ) и изолированно расширенных боковых щелей ( $r=0,917$ ,  $p<0,001$ ), средняя корреляция ( $r=0,323$ ,  $p<0,05$ ) – при наличии сужения конвекситальных субарахноидальных пространств. Остальные радиологические показатели одинаково часто встречались в обеих группах обследованных пациентов ( $r<0,3$ ,  $p>0,05$ ). Суммарный балл шкалы достоверно не различался ( $p<0,05$ ) между группами, что, вероятно, связано с неоднородностью выборки в группе других видов гидроцефалии.

Таким образом, несмотря на то, что шкала iNPH RadScale включает обоснованные показатели, и количественная оценка признаков даёт значительный вклад в прогностическую значимость предоперационной диагностики, не все признаки данной шкалы высокоспецифичны для пациентов с иНТГ. Нами прослежена сильная корреляция некоторых признаков с наличием иНТГ у пациентов. Сочетание признаков в составе синдрома DESH проявлялась более выраженной клинической картиной заболевания, тогда как некоторые признаки были абсолютными не специфичны для пациентов с иНТГ.

Исходя из результатов наших исследований и данных зарубежных авторов, мы отмечаем эффективность предложенной шведскими коллегами шкалы и обоснованность их выводов. Однако, корреляции некоторых показателей цереброспинальной системы с компонентами клинической симптоматики требуют модификации количественной оценки рентгеноанатомических признаков. Вклад DESH-синдрома, как наиболее характерной для



пациентов с иНТГ картины лучевых изменений, должен превалировать в количественном выражении над другими менее специфичными для иНТГ составляющими шкалы.

**Заключение:** отмечено 3 признака iNPH RadScale, специфичных для иНТГ, остальные 4 признака характерны для всех видов гидроцефалии. Вероятность диагноза иНТГ у пациента увеличивается при наличии DESH-синдрома и локального расширения конвекситальных борозд в корреляции с клиническими проявлениями триады Хакима-Адамса. Таким образом, оценка данных радиологических маркёров необходима в предоперационной диагностике данной группы пациентов.

## МИКРОСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ НОРМОТЕНЗИВНОЙ ГИДРОЦЕФАЛИИ (СИНДРОМЕ ХАКИМ-АДАМСА)

Гаврилов Г.В.<sup>1</sup>, Станишевский А.В.<sup>1</sup>, Гайдар Б.В.<sup>1</sup>,  
Парамонова Н.М.<sup>2</sup>, Гайкова О.Н.<sup>3</sup>, Свистов Д.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ВМедА им. С.М. Кирова,

<sup>2</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН,

<sup>3</sup>Институт токсикологии ФМБА России, Санкт-Петербург

**Цель исследования.** Оценить морфологические изменения, возникающие на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях в головном мозге у пациентов с идиопатической нормотензивной гидроцефалией (иНТГ).

**Материалы и методы.** 32 пациентам с идиопатической нормотензивной гидроцефалией при выполнении вентрикулоперитонеального шунтирования выполнялась тонкоигольная биопсия головного мозга в трёх точках: коре, субкортикальной области и перивентрикулярной зоны. Траектория введения биопсийной иглы пролегла через наименее функционально-значимые области головного мозга (область Кохера) и соответствовала траектории установки вентрикулярного катетера. Далее 20 образцов были подготовлены к световой микроскопии. Все микропрепараты окрашены гематоксилином и эозином, также использовались окраски по методам Ван-Гизон, Шпильмейера и Ниссля. 12 образцов были подготовлены к ультраструктурному исследованию с использованием трансмиссионной электронной микроскопии. Исследование материала и фотосъёмку проводили с помощью просвечивающего электронного микроскопа JEM-100 CX (Япония).

**Результаты.** В послеоперационном периоде у всех пациентов отмечен регресс клинических проявлений гидроцефалии. Новой очаговой неврологической симптоматики не развилось ни в одном из наблюдений. Все пациенты были выписаны из стационара в течение 7-10 суток после операции. Катамнез составил от 3 до 32 месяцев. Отдалённых послеоперационных осложнений за период наблюдений зарегистрировано не было.

В ткани головного мозга пациентов с иНТГ были выявлены следующие изменения:

1) На ультрамикроструктурном уровне: а) губчатость паренхимы, обусловленная множеством расширенных оптически пустых дендритов и аксонов, имеющих щелевые контакты (gap junctions) между собой; б) агрегация синаптических везикул вблизи активной зоны синапса или на периферии отростка; в) вакуолизация цитоплазмы нейронов за счёт отёчных митохондрий и расширения перинуклеарного пространства; г) повреждение элементов гемато-энцефалического барьера; д) формирование телец Леви и амилоидных бляшек; е) ультраструктурные признаки общего нарушения микроциркуляции: сужение капилляров, сладжи эритроцитов, капилляростаз сосудов форменными элементами крови.

2) На микроскопическом уровне: а) общее разряжение нейропиля; б) утолщение и склерозирование стенок артериол, расширение периваскулярных пространств с формированием криблур; в) дегенеративные изменения нейронов, формирование очагов асептического некроза; г) снижение плотности миелиновых волокон.

Полученные в ходе гистологического и ультрамикроструктурного исследования биоптатов головного мозга данные подтверждают гипотезу о единстве патогенеза ряда нейродегенеративных заболеваний, в том числе иНТГ и болезни Альцгеймера.

**Выводы.** Выявленные патоморфологические изменения в коре, субкортикальной и перивентрикулярной областях головного мозга у пациентов с идиопатической нормотензивной гидроцефалией соответствуют существующим на сегодняшний день патофизиологическим концепциям. Изучение микро- и ультрамикроструктурных изменений даёт ключ к лучшему пониманию механизмов формирования иНТГ.

## НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ (РС)

Головкин В.И., Поздняков А.В., Сагян А.С., Новиков В.А.

*СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург*

**Введение.** Изучению фокального и экстрафокального метаболизма при РС с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии (ПМРС) посвящено много исследований (Miller D.H., et al., 1991; Arnold D.I. et al., 1992; Davie C.A. et al., 1993; В.И. Головкин с соавт., 2010; М.В. Давыдовская, А.Н. Бойко и др., 2012). Однако, технические сложности, разнообразие (нестандартность) аппаратуры и физико-математические трудности обработки получаемых данных ограничивают возможности широкого использования данного метода. Известно, что дегенерация нейронов, по снижению концентрации ацетиласпартата (NAA), и мембран миелина, по повышению концентраций холина и миоинозитола (Cho, mI), происходят параллельно, начиная с дебюта РС и даже при клинически изолированном синдроме, как стадии РС, причём как в МРТ фокусах, так и экстрафокально в структурно неизменённом белом веществе мозга, в разной степени выраженной концентрации (А.А. Богдан, А.Г. Ильвес и др., 2012). При этом используются данные абсолютной, а не относительной концентрации метаболитов, не указывается объём вокселей, не приводятся результаты непараметрической статистики.

**Цель работы.** Определить спектрометрически возможные метаболиты мозга в очагах поражения и вне этих очагов при хроническом течении РС в фазе клинической ремиссии и без признаков радиологического обострения.

**Материал и методы.** По одновоксельной методике (PRESS с TE=144) на томографе Phillips Ingenia 1,5 T обследовано 30 больных РС (21-ж, 9-м) в возрасте  $31,8 \pm 1,06$  лет с давностью заболевания от 3-х до 12 лет с уровнем инвалидизации по EDSS 3,5-4,5 балла. Для спектрометрии отбирались больные, находящиеся в фазе клинической ремиссии не менее года и у которых при проведении МРТ в стандартных проекциях (T1-, T2-ВИ, FLAIR, DWI) не визуализировано перифокального накопления контраста. Определялись соотношения концентраций выявленных метаболитов в очагах головного мозга и в «интактных» отделах больших полушарий в сопоставимых ( $8 \text{ мм}^3$ ) объёмах (вокселях). Статистическая обработка результатов производилась с использованием IBM SPSS Statistics 19.0. Достоверность отличий принимали при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** При выполнении ПМРС фокально и экстрафокально во всех случаях выявлялись основные группы метаболитов: N-ацетиласпартат, холин, креатин, миоинозитол, липиды/лактат (NAA, Cho, Cr, mI, L/L). Средние показатели отношений в очагах и в «интактных» отделах мозга для NAA/Cr составили  $1,45 \pm 0,14$  и  $2,7 \pm 0,19$  ( $t=5,42$ ;  $p < 0,05$ ;  $\rho=0,9$ ); для Cho/Cr –  $0,1 \pm 0,18$  и  $1,3 \pm 0,15$  ( $t=5,12$ ;  $p < 0,05$ ;  $\rho=0,9$ ); для mI/Cr –  $0,71 \pm 0,06$  и  $0,26 \pm 0,01$  ( $t=6,36$ ;  $p < 0,05$ ;  $\rho=0,9$ ); для NAA/Cho –  $1,42 \pm 0,14$  и  $2,44 \pm 0,26$  ( $t=3,45$ ;  $p < 0,05$  при  $n=20$ ). Резонансные пики L/L в диапазоне ppm 0,8 – 1,33 – 1,5 с учётом их инверсии выявлялись в 75% и в 60% случаев, или без учёта их инверсии – в 60 и в 30% соответственно.

**Заключение.** Таким образом, при хроническом РС в фазе клинической ремиссии и вне радиологического обострения продолжается достоверная потеря нейронов как в фокусах демиелинизации, так и в структурно неизменённом белом веществе с высокой связью признаков по шкале Чеддока, т.е. чем больше процесс фокальной, тем больше процесс и диффузной дегенерации. При этом распад миелиновых мембран, определяемый по достоверно повышенной концентрации миоинозитола, происходит вследствие анаэробного гликолиза, о чём говорит обнаруженный лактат (Lac) как в очагах, так и вне очагов демиелинизации. Подкисление тканевых сред (лактат-ацидоз) в состоянии как бы ремиссии заболевания, к сожалению, указывает на их предрасположенность к дальнейшему развитию патологического процесса. Повышение концентрации креатина в очагах является признаком глиоза и подтверждает хронический характер заболевания. Результаты данного исследования указывают на непрекращающуюся прогрессирующую РС и на необходимость усиления митохондриальной нейропротекции.

## ОЦЕНКА КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Донец Д.А., Блинов Д.С., Полтавский И.Д., Труфанов А.Г., Литвиненко И.В.

*ВмедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург*

**Введение.** Рассеянный склероз (РС) представляет собой наиболее часто встречающееся хронически прогрессирующее воспалительное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы. Патогенез РС до сих пор остается не совсем ясным. Рассеянный склероз характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом и индивидуальной вариабельностью различных неврологических синдромов. Многообразие симптоматики обусловлено множественностью очагов демиелинизации и их разнообразной анатомической локализацией как в головном, так и спинном мозге и безусловно отражается на когнитивном статусе пациентов. При этом оценка ин-

теллектуально-мнестической и зрительно-пространственной дисфункции стандартными методами, к основным из которых относятся краткая шкала оценки психического статуса (mini-mental state examination – MMSE), батарея лобной дисфункции (frontal assessment battery – FAB), монреальская шкала оценки когнитивных функций (montreal cognitive assessment – MoCA), не дает полной информации о степени нарушения когнитивных функций. Поэтому, данная группа пациентов нуждается в использовании высокочувствительных методик.

**Цель исследования.** Продемонстрировать возможности BVMT-теста (Brief Visuospatial Memory Test) и SDMT-теста (Symbol Digit Modalities Test), оценить их эффективность в качестве тестов для выявления ранних признаков когнитивной дисфункции у пациентов с рассеянным склерозом.

**Материалы и методы.** Для оценки эффективности данных методов нами была обследована группа пациентов с ремитирующим фенотипом рассеянного склероза. 9 женщин и 6 мужчин, в возрасте от 18 до 40 лет. Средний возраст  $28,8 \pm 4,9$  лет. Длительность заболевания  $2,8 \pm 2,5$  года, средний балл EDSS  $2,8 \pm 1,4$ . Баллы MSS распределились от 4,82 до 6,98 процентиль. Помимо клинко-инструментального обследования, всем пациентам выполнено нейропсихологическое тестирование с использованием, в том числе BVMT и SDMT тестов.

**Результаты и обсуждения.** Результаты стандартных методов (MMSE, FAB и MoCA) были в пределах нормальных значений и не отличались от таковых у здоровых лиц, в отличие от высокочувствительных. С ними пациенты с рассеянным склерозом справились хуже, что соответствует немногочисленным публикациям в отечественной и зарубежной литературе. Но, помимо этого нами при помощи коэффициента Спирмена была оценена корреляционная связь между результатами этих методов и другими показателями клинко-инструментального обследования. Выявлены сильная связь между результатами SDMT, BVMT тестов и длительностью заболевания, баллом EDSS. Так же прослеживается сильная корреляционная связь с показателями, оцениваемыми при помощи оптической когерентной томографии сетчатки.

**Заключение.** Из вышесказанного следует, что методики BVMT и SDMT обладают высокой чувствительностью к ранним когнитивным нарушениям у пациентов с рассеянным склерозом, которые не выявляются стандартными нейропсихологическими тестами. Они позволяют выявить зрительно-пространственные нарушения, оценить кратковременную память и истощаемость нервной системы у пациентов с РС.

## АНАЛИЗ «ГЕОГРАФИИ» РАСПРОСТРАНЕНИЯ И СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВОЗНИКШИМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Живолупов С.А.<sup>1</sup>, Бутакова Ю.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ВмедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург,

<sup>2</sup>Новодвинская городская больница, г. Новодвинск

**Введение.** Мозговые инсульты (МИ) были и остаются глобальной медико-социальной проблемой. В патогенезе МИ ведущую роль играют многочисленные факторы риска, такие, как стеноз брахиоцефальных артерий (БЦА), нарушение ритма сердца, патология клапанного аппарата сердца, суточные колебания АД, хроническая сердечная недостаточность.

В настоящее время накоплено большое количество доказательств того, что атеросклероз, лежащий в основе развития атеросклеротической бляшки, и тромбообразование на поврежденной ее поверхности тесно связаны друг с другом. При этом, очевидна генерализованность атеросклеротического процесса у больных с цереброваскулярными заболеваниями, несмотря на то, что манифестирующие патогенетический процесс клинические проявления некоторое время могут ограничиваться только одним сосудистым бассейном. По результатам Международного регистра REACH (The Reduction of Atherombosis for Continued Health) обнаружено, что вовлечение в атеротромботический процесс более одного сосудистого бассейна проявляется возрастанием серьезных осложнений, таких как инфаркт миокарда (ИМ), МИ и сердечно-сосудистая смерть. В России врачи 77 центров участвовали в исследовании REACH. Было обнаружено, что в РФ наибольшая частота развития ИМ/ИИ/сердечно-сосудистой смертности отмечена у больных с ЦВЗ и у пациентов с мультифокальным атеросклерозом.

**Материалы и методы.** В рамках исследования, проведенного на базе ГБУЗ Архангельской области «Новодвинская центральная городская больница» был проведен анализ «географии» распространения и тяжести атеросклеротического процесса у больных с впервые возникшим ИИ в зависимости от локализации пораженного бассейна. Объектами исследования были больные, поступившие в отделение с впервые возникшим ИИ. Всего 88 человек (52 женщины и 36 мужчин) в возрасте от 32 до 92 лет.

**Результаты.** В результате исследования было выявлено, что наибольшее количество из всех обследованных больных имело легкие (менее 50%) стенозы БЦА – 55,7%. Начальные проявления атеросклероза были выявлены у 19,3% обследованных больных, а окклюзия сонных или позвоночных артерий была выявлена у 9 человек, что составило 10,2%. Количество пациентов с умеренным и критическим стенозом распределилось равномерно – 8 и 6,8% соответственно.

Было установлено, что атеросклеротические поражения разной степени выраженности БЦА встречались одинаково часто как в группе обследованных больных с ИИ в левом каротидном бассейне, так и в группе больных с ИИ в правом каротидном бассейне. Статистически достоверных различий в чью либо сторону не получено. Статистически достоверно было установлено, что наибольшее количество больных с окклюзией БЦА было выявлено в группе больных, которые имели вредный фактор – курение (57,1%),  $p=0,023$ .

**Выводы.** Таким образом, у всех обследованных пациентов в той или иной степени наблюдалось атеросклеротическое поражение средней мозговой артерии, преимущественно в виде легкого стеноза; локализация очага ишемического инсульта не зависела от степени выраженности атеросклеротического процесса; выявлена зависимость выраженность атеросклеротического процесса от длительного курения.

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И МЯГКОМ КОГНИТИВНОМ СНИЖЕНИИ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Иванов П.А., Шмакова А.А.

*Научный центр психического здоровья, Москва*

Болезнь Альцгеймера (БА) – наиболее распространенное нейродегенеративное заболевание пожилого возраста, ассоциированное с избыточным отложением в головном мозге бета-амилоида – нейротоксического соединения, состоящего из 42 аминокислотных остатков и являющегося причиной гибели нейронов. Современные исследования связывают избыточное отложение бета амилоида с нарушением микроглиального фагоцитоза. В крови пациентов с БА выявлено также снижение энзиматической активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), являющейся маркером дегрануляционной активности нейтрофилов, выполняющей также функции периферических фагоцитов. В связи с актуальной проблемой поиска периферических маркеров БА, представляет значительный интерес анализ функционального состояния нейтрофилов пациентов с БА.

**Целью исследования** является анализ функционального состояния нейтрофилов пациентов с БА.

**Материалы и методы.** Оценка функционального состояния нейтрофилов проводилась на основе определения их фагоцитарной активности и энзиматической активности ЛЭ в лизате этих клеток. Анализировались нейтрофилы, выделенные из крови 7 доноров, 9 пациентов с БА и 6 пациентов с мягким когнитивным снижением (МКС) – додементная стадия БА. Нейтрофилы выделяли из крови методом центрифугирования в ступенчатом градиенте фиколла (1,077 – 1,119), их концентрацию определяли методом подсчета в камере Горяева. Нейтрофилы инкубировали с 2 нм латексными частицами (Панэко), сорбировали на покровное стекло, и фиксировали 3% параформальдегидом. Для количественной оценки фагоцитоза определяли фагоцитарный индекс (ФИ). Лизат нейтрофилов получали при их обработке детергентом тритоном X-100. Активность ЛЭ в лизате определяли кинетическим спектрометрическим методом.

**Результаты.** Установлено достоверное снижение фагоцитарной активности нейтрофилов в группе пациентов с МКС и увеличение энзиматической активности ЛЭ в лизате этих клеток по сравнению с контролем (ФИ=0,58±0,14 и ФИ=0,81±0,07 соответственно,  $p<0,05$  0,46±0,11 и 0,31±0,09 нмоль/мин на 1000 клеток соответственно,  $p=0,053$ ). Для группы пациентов с БА отклонения в функциональной активности нейтрофилов по сравнению с контролем оказались менее выраженными и не достигали уровня статистической значимости (ФИ=0,73±0,16, активность ЛЭ – 0,63±0,77 нмоль/мин на 1000 клеток), что, вероятно, определяется значительным разбросом показателей.

**Выводы.** Полученные результаты позволяют сделать предварительный вывод о снижении фагоцитарной активности нейтрофилов при БА. Более высокая активность ЛЭ в лизате клеток, полученных от пациентов, по сравнению с контролем, согласуется с данными о снижении их дегрануляционной активности. В целом, полученные результаты позволяют предположить изменение функционального состояния нейтрофилов при БА, что может рассматриваться в качестве потенциального периферического маркера БА.

## ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕОКОРТЕКСА КРЫС, ПЕРЕНЕСШИХ ПРЕНАТАЛЬНУЮ ГИПОКСИЮ, ПОСЛЕ ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОВОГО КИНДЛИНГА

Калинина Д.С.<sup>1,2</sup>, Амахин Д.В.<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>СПбГУ, <sup>2</sup>ИЭФБ РАН, Санкт-Петербург*

**Введение.** Известно, что нарушение плодно-плацентарного кровообращения и патологические состояния во время беременности могут вызвать пренатальную и перинатальную гипоксию плода, что в свою очередь

может привести к отклонениям в развитии нервной системы и различным неврологическим заболеваниям, в том числе эпилепсии. Показано, что гипоксия на E14 оказывает избирательное воздействие на различные популяции клеток в мозге крысы, например, такое как дегенерирующие пирамидные нейроны в коре мозга, что опосредованно приводит к сокращению количества шипиков в позднее формирующемся гиппокампе, а также общему нарушению синаптогенеза. По-видимому, все это оказывает влияние на общий уровень возбудимости в постнатальном онтогенезе, что может приводить к повышению судорожной готовности и изменению электрической активности мозга. Таким образом, целью данной работы было исследование формирования эпилептиформной активности, вызванной повторяющимися инъекциями петилентетразола (ПТЗ, антагониста ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов) у крыс, перенёсших пренатальную нормобарическую гипоксию на E14.

**Материалы и методы.** Работа была проведена на 10 крысах линии Wistar 3 месяцев жизни (5 крыс, перенёсших пренатальную гипоксию – 3 часа при O<sub>2</sub> 7,0%, CO<sub>2</sub> 0,2%; и 5 контрольных животных). Для регистрации электрокортикограммы крысам под общей анестезией (золетил 100 мг/кг) в область фронтального неокортекса билатерально были вживлены два блока по 4 стальных электрода в каждом на глубину до 1 мм; индифферентный электрод был вживлён над мозжечком. Эпилептиформная спайк-волновая активность индуцировалась повторяющимися каждые 15 минут подкожными инъекциями ПТЗ в дозировке 10 мг/кг до достижения генерализованного приступа эпилептиформной спайк-волновой активности (СВА).

**Полученные результаты.** Исследования показали, что количество инъекций ПТЗ, необходимое для достижения генерализованного приступа эпилептиформной активности, у контрольных крыс было в 1,5 раза больше чем у крыс с пренатальной патологией и составило 5,5±0,42 инъекций, в то время как крысам, перенесшим пренатальную гипоксию необходимо 3,7±0,52 инъекций для достижения того же состояния. Следует отметить, что частота следования спайк-волн в эпизодах эпилептиформной активности (СВА) в группе крыс, перенёсших пренатальную гипоксию, достоверно выше, чем у контрольных животных. Также, длительность эпизодов спайк-волновой активности у крыс с пренатальной патологией, достоверно ниже, чем у крыс из контрольной группы.

**Выводы.** Таким образом, можно заключить что полученные данные могут свидетельствовать о высокой судорожной готовности крыс, перенесших пренатальную гипоксию, по-видимому в результате увеличения вовлеченности ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов в распространение патологической гиперсинхронизации.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-315-00239.*

## ВЛИЯНИЕ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ НА СОННЫХ АРТЕРИЯХ НА ДИНАМИКУ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОЗИРУЮЩИМ ПОРАЖЕНИЕМ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

Карпова О.С.<sup>1</sup>, Цыган Н.В.<sup>2,3</sup>, Малышок Д.Э.<sup>2</sup>, Китачев К.В.<sup>2</sup>,  
Андреев Р.В.<sup>2</sup>, Введенский М.И.<sup>2</sup>, Одинак М.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клинико-диагностический центр №85, <sup>2</sup>ВмедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург,

<sup>3</sup>Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова, Гатчина

Успешное хирургическое лечение по поводу стенозирующего поражения брахицефальных артерий улучшает мозговую гемодинамику за счет восстановления нормального притока крови, изменяя при этом в положительную сторону ряд показателей высшей нервной деятельности, таких как скорость реакции, краткосрочная память, внимание и т.д. В то же время, периоперационный период может содержать эпизоды микроэмболии, острой ишемии головного мозга, церебральной гиперперфузии, приводящие к нарушению высшей нервной деятельности пациента, в частности, к развитию отсроченных когнитивных нарушений.

В исследованиях Голубевой Л.В. (2006), Падабед Д.А. (2008), Feam S.J. et al. (2003) продемонстрировано улучшение когнитивных функций и качества жизни в послеоперационном периоде. В то же время, другие авторы не наблюдали убедительных изменений либо констатировали ухудшение когнитивных функций (Parker J.C. et al. (1983), Casey J.E. et al. (1989), ICSS (2010)). По данным Corriere M. et al. (2013), у 19% пациентов, которым была выполнена открытая хирургическая реконструкция или стентирование внутренней сонной артерии, развились отсроченные когнитивные нарушения. Yoshida K. Et al. (2012) исследовали субъективные и объективные критерии как улучшения, так и ухудшения когнитивных функций у пациентов до и после каротидной эндартерэктомии. При этом у 12% пациентов наблюдали послеоперационное когнитивное улучшение, у 10% – отсроченные когнитивные нарушения. Rosque B. et al. (2012) и Takaiwa A. et al. (2013) исследовали асимптомные гемодинамически значимые стенозы внутренней сонной артерии и сделали вывод, что до хирургической операции такие пациенты испытывают легкие когнитивные нарушения, которые исчезают в послеоперационном периоде. Mlekusch W. et al. (2008) предполагают, что положительная динамика в послеоперационном периоде является следствием улучшения перфузии головного мозга, а также уменьшения вероятности артерио-артериальный микроэмболии. С другой стороны, в развитии отсроченных когнитивных нарушений, по мнению Sarossia

L. et al. (2012) и Zhou W. et al. (2012), основную роль играет интраоперационная артериоцеребральная микроэмболия. Важной причиной отсроченных когнитивных нарушений считается синдром церебральной гиперперфузии, который может иметь место после 0,2-18% реконструктивных операций на брахиоцефальных артериях. По данным Текоевой А.Р. (2011) подтверждена эффективность реконструктивных операций на сонных артериях через 3 мес при исходных умеренно выраженных когнитивных нарушениях, тогда как при выраженных когнитивных нарушениях положительная динамика отсутствовала.

Таким образом, результаты многочисленных исследований состояния когнитивных функций после реконструктивных операций при атеросклеротических стенозах прецеребральных сосудов противоречивы либо трудно сопоставимы. Это связано с различиями длительности наблюдения, методов нейропсихологического тестирования, исходной тяжести когнитивных нарушений, метода хирургического лечения, особенностями течения цереброваскулярной болезни.

## ЛАЗЕРНАЯ СКАНИРУЮЩАЯ ОФТАЛЬМОСКОПИЯ С ЛИГАНДОМ БЕТА-АМИЛОИДА КАК НОВЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

**Киливаева Г.А., Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., Мальцев Д.С.**

*ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург*

Одной из основных причин инвалидности и смертности во всем мире является Болезнь Альцгеймера (БА). По данным ВОЗ на 2016 год, 47 миллионов человек страдало от деменции во всем мире, а к 2050 году прогнозируется увеличение числа заболевших до 131 миллиона. К изучению БА присоединяется множество различных специалистов и используются различные методы диагностики. Активно изучается работа глимфатической системы головного мозга и ее нарушения, как одна из причин развития и прогрессирования БА. За последние несколько лет появляется все больше публикаций, освещающих связь между нейродегенеративными заболеваниями мозга и глаза. Неоднократно описывалась близость патогенеза и морфологии таких заболеваний как глаукома, возрастная макулярная дегенерация (ВМД) и БА. Данный факт наталкивает на более комплексный подход к изучению этих состояний, как неврологов, так и офтальмологов. Выявление больших связей между процессами, затрагивающими мозг и глаз, даст возможность по-новому взглянуть на патогенез БА.

Нами проводится работа по выявлению предикторов БА с помощью изучения структур глаза. Изучение глазного дна проводится с помощью лазерного сканирующего офтальмоскопа (ЛСО). Пациенты в возрасте от 60 до 90 лет разделены на группы в зависимости от нозологической формы заболевания (БА, дисциркуляторная энцефалопатия, смешанная энцефалопатия) и с учетом тяжести когнитивных нарушений. Отдельно выделена группа контроля, в которую вошли пациенты той же возрастной категории, но без когнитивных нарушений. Критериями исключения являются: перенесенные инсульты, имеющиеся онкологические заболевания, выраженная катаракта и глаукома обоих глаз. Всем пациентам проводится нейропсихологическое тестирование, направленное как на оценку амнестического компонента когнитивных функций, так и на зрительно-пространственные нарушения методом ЛСО в два этапа. На первом этапе офтальмоскопия делается пациентам, не получающим лиганды Аβ. Далее обследуемые получают лиганд, связывающийся с Аβ и обладающий свойством флуоресценции. На втором этапе (после приема лиганда) этим же пациентам проводится ЛСО. В дальнейшем с помощью адаптированной программы для обработки изображений проводится сравнение снимков сетчатки до и после приема препарата. На отобранных снимках выбираются зоны свечения одной локализации до и после приема лиганда Аβ и проводится их сравнительный анализ. Оцениваются два параметра включений: общий и пиковый показатель яркости. В зависимости от количества видных глазом свечений, можно провести сравнительный анализ между 5-6 депозитами. Также у некоторых обследуемых после приема препарата могут появляться новые включения, не визуализируемые на первом этапе, которые оцениваются количественно.

В ходе исследования, мы оценили наличие депозитов белка у 15 человек, из которых 10 были с установленным диагнозом БА, 2 с диагнозом «смешанная энцефалопатия» и 3 из контрольной группы. Получены следующие данные: в группе пациентов с БА, общая яркость депозитов до приема 120,1±28,2 у.е, после приема 131,2±28 у.е (p<0,001). Также показатель пиковой яркости у пациентов с БА на втором этапе составил 164,4±34,4, на первом 148,6±34,6 (p<0,001).

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что после применения лиганда интенсивность свечения депозитов повышается и, следовательно, процесс отложения Аβ может затрагивать и орган зрения. Можно предположить, что, проводя пациентам с когнитивными нарушениями офтальмоскопию с применением лиганда Аβ, возможно визуализировать депозиты амилоидного белка, что в свою очередь может стать одним из доступных, неинвазивных способов раннего выявления БА.

## ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ СЕТЧАТКИ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Киливаева Г.А., Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., Мальцев Д.С.

*ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург.*

Болезнь Альцгеймера является нейродегенеративным заболеванием, имеющим сильную возрастную зависимость, при котором нейронные и синаптические потери в коре головного мозга приводят к когнитивным нарушениям и поведенческому дефициту. В основе БА лежит внеклеточное депонирование  $\beta$ -амилоида ( $A\beta$ ), внутриклеточное отложение гиперфосфорилированного тау-белка ( $p\tau$ ) и образование нейрофибриллярных клубков (НФК). Эти отложения в дальнейшем индуцируют гибель нейронов. В последних публикациях часто освещается близость к данным заболеваниям, особенно к БА офтальмологической патологии (глаукома, возрастная макулярная дегенерация (ВМД)). Есть недавние исследования, связанные с глаукомой и БА, в которых описываются множественные общие черты этих заболеваний, например: медленное и хроническое течение с сильной возрастной зависимостью; сходные механизмы повреждения клеток, такие как осаждения белковых агрегатов в конкретных анатомических областях (в ганглионарных клетках сетчатки при глаукоме, в гиппокампе и кортикальных нейронах при БА, нигростриальных дофаминергических нейронах при БП, оксидантный стресс, митохондриальная дисфункция; все это подтверждает близость этих нозологий. Не так давно стало известно, что для глаукомы так же, как и для БА характерны нарушения в работе лимфатической системы. В связи со всем вышесказанным изучение изменений, происходящих в структуре глаза при БА, является перспективным направлением как для поиска новых методов ранней диагностики БА, так и для выявления новых аспектов патогенеза и патоморфологии этих схожих заболеваний.

Нами проводится работа на спектральном оптическом когерентном томографе – SOCT Cornepicus. Для исследования мы формируем группы пациентов в возрасте от 60 до 90 лет с учетом критериев включения/исключения, имеющейся сопутствующей патологии, в том числе и офтальмологической при поражении обоих глаз, которые могли бы сказаться на результатах исследования. Разделение пациентов по группам происходит с учетом их установленного диагноза (БА, дисциркуляторная энцефалопатия, смешанная энцефалопатия) и уровня когнитивного дефицита. Отдельно выделяется контрольная группа пациентов, той же возрастной категории, не имеющих когнитивных нарушений. Всем проводится нейропсихологическое тестирование и исследование сетчатки с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ). Интересными параметрами для анализа при БА являются такие показатели как глобальные потери (GLV) комплекса ганглионарных клеток (GCC), толщина сетчатки в фовеолярной и парафовеолярной области, изменение толщины нервных волокон сетчатки (RNFL) по секторам и усредненному показателю, а также плотность сосудов и толщина сосудистой оболочки.

В результате обработки данных 15 исследуемых, из которых 10 были с установленным диагнозом БА, 2 со смешанной энцефалопатией и УКН, 3 из контрольной группы. Установлена важная закономерность: при БА толщина GCC в фовеолярной области сильно коррелирует с выраженностью интеллектуально-мнестических нарушений по шкале MMSE ( $r=0,74$ ;  $p<0,05$ ). Из чего на данном этапе мы можем сделать вывод, что выраженность клинических проявлений БА связана с уменьшением толщины сетчатки в фовеолярной области.

В мире активно ведутся исследования, связанные с использованием ОКТ для ранней диагностики БА, из которых видно, что при данном заболевании многие показатели состояния сетчатки могут меняться. В связи с увеличением возможностей аппаратов ОКТ, нами планируется расширение оцениваемых нами показателей. На наш взгляд использование ОКТ в ранней диагностике БА требует дальнейшего активного изучения, поиска наиболее показательных протоколов и выявления взаимосвязей с другими методами.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АГРАММАТИЧЕСКОГО ВАРИАНТА ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ АФАЗИИ ПРИ КОРТИКО-БАЗАЛЬНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

Колмакова К.А., Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю.

*Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург*

Первичные прогрессирующие афазии (ППА) – гетерогенная группа нейродегенеративных состояний, относящихся к фокальным дегенерациям головного мозга и преимущественно проявляющихся постепенной утратой речевой функции.

*Пациент В, 81 года*, наблюдался нами в течение двух лет. На момент первичного осмотра обращала на себя внимание трудность подбора слов в разговорной речи при практически полном отсутствии других когнитивных нарушений, а также затруднения при повторении слов и предложений.

По данным томографии головного мозга 2 года назад выявлены очаговые изменения головного мозга сосудистого характера, умеренные атрофические изменения вещества головного мозга. При детальной оценке

снимков выявлена легкая асимметричная атрофия коры головного мозга за счет левой височно-теменной области. Нейропсихологическое тестирование: MMSE-27 баллов, FAB – 15 баллов, литеральные ассоциации – 12 слов, категориальные ассоциации – 14 слов, тест рисования часов – 8 баллов.

По результатам комплексного лабораторно-инструментального обследования, а также на основании критериев М. Mesulam от 2001 г. (наиболее значимым клиническим проявлением служат нарушения речи и вербальные нарушения, афазия – наиболее значимый клинический симптом в дебюте заболевания) был установлен диагноз: «Первично-прогрессирующая афазия со снижением беглости речи».

В течение года клиническая картина неуклонно прогрессировала. Речь постепенно теряла свою беглость и плавность, требовала все больших усилий, отмечено нарушение методической стороны речи, снизилась речевая активность. Пациент стал немногословным, старался избегать лишних высказываний, чтобы скрыть свой дефект. Говорил короткими фразами, часто не связанными между собой, используя преимущественно существительные при минимальном включении прилагательных. При повторном МРТ исследовании выявлено значительное увеличение выраженности асимметричной левосторонней атрофии височной и теменной доли. Обратило на себя появление апраксии правой руки, постоянное двигательное беспокойство правой кисти.

По прошествии двух лет пациент полностью утратил способность к речевой продукции, однако понимание обращенной речи полностью сохранено. При осмотре обращает внимание появление и других синдромов: лобной апраксии, в том числе апраксии ходьбы, асимметричной экстрапирамидной ригидности с гемипаркинсонизмом, миоклонуса правой руки, идеаторной апраксии в обеих руках; тяжелых когнитивных нарушений, проявляющихся, в первую очередь, дизрегуляторными расстройствами. Нейропсихологическое обследование на сегодняшний день интерпретировать достоверно не представляется возможным в связи с отсутствием у пациента речевых функций, при выполнении заданий с использованием письма у пациента выявляются грамматические ошибки. При этом тест рисования часов пациент выполняет полностью верно. При оценке МРТ головного мозга выявляется грубая асимметричная корково-подкорковая атрофия. Согласно рентгенологической шкале Global Cortical Atrophy (GCA) данные изменения соответствуют III степени атрофии головного мозга (по типу «лезвия ножа»).

Вновь появившиеся клинические признаки заставляют задуматься об изменении диагноза. Согласно критериям W.N. Oertel и N. Quinn (1996) и критериям R. Kumar (1998) течение заболевания у пациента В. следует рассматривать в рамках кортико-базальной дегенерации (КБД). Анализ литературных данных показал, что у 10% пациентов с КБД встречаются речевые нарушения в виде снижения беглости речи, нарушения её грамматического строя речи, либо и вовсе утраты речевой функции.

## ВОЗМОЖНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ПОЗВОНОЧНОЙ АРТЕРИИ С ПОМОЩЬЮ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СОСУДОВ ШЕИ

Кунельская Н.Л.<sup>1,2</sup>, Гардов М.В.<sup>1</sup>, Клясов А.В.<sup>1</sup>, Байбакова Е.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского,

<sup>2</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Споры о головокружении как следствии вертеброгенного влияния на позвоночную артерию не утихают много десятилетий. Однако ведущие отоневрологи мира в группе шейных головокружений рассматривают, в том числе, ротационный синдром позвоночной артерии. Сложность представляет верификация рассматриваемой патологии.

**Цель исследования:** оценить возможность регистрации изменений кровотока в позвоночной артерии при клинической картине синдрома позвоночной артерии на основании данных ультразвуковой диагностики.

**Материалы и методы исследования:** в НИКИО за период 2015-2017 гг. обследовано 10 человек (3 мужчин и 7 женщин) в возрасте 41±12 лет с жалобами на приступы головокружения системного характера длительностью от 2 часов до 3 суток, сопровождающиеся тошнотой и рвотой, невозможностью встать. Всем пациентам проводилось комплексное обследование, включающее ультразвуковое исследование брахиоцефальных сосудов с функциональными пробами (повороты головы).

**Результаты.** Во всех случаях ультразвуковое ангиосканирование позволило зарегистрировать деформацию одной из позвоночных артерий при прохождении через отверстие поперечного отростка какого-либо из шейных позвонков под углом, близким к прямому. Кроме того, при проведении проб с поворотами головы отмечено изменение линейной скорости кровотока в деформированной артерии дистальнее зоны изгиба более чем на 30% от исходной. В то же время пациенты отмечали появление головокружения системного или несистемного характера.

**Заключение.** Ультразвуковое исследование позвоночных артерий с функциональными пробами может служить подтверждающим тестом при диагностике синдрома позвоночной артерии.



## ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЕНОЛАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С МЕНИНГИОМАМИ

Куракина А.С., Щелчкова Н.А., Мухина И.В., Григорьева В.Н.

*ПИМУ, Нижний Новгород*

**Введение.** В настоящее время сохраняется интерес к количественному анализу нейробиохимических маркеров повреждения центральной нервной системы. Одним из них является нейронспецифическая енолаза (*NSE* – от англ. *neuron specific enolase*).

**Цель исследования.** Изучение концентрации *NSE* в плазме крови у пациентов с интракраниальными менингиомами до и после их оперативного лечения.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 92 человека. Первую группу составили 40 пациентов с менингиомами (55±9 лет), в группу сравнения вошли 52 практически здоровых лица (50±12 лет). Обследование первой группы включало ежедневный клиничко-неврологический осмотр на время госпитализации в нейрохирургический стационар, а также определение содержания в плазме крови уровня *NSE* методом иммуноферментного анализа («Вектор Бест», Россия) до операции и через 5-6 дней после оперативного удаления опухоли. Через сутки после хирургического лечения и в дальнейшем по показаниям больным выполнялось КТ головного мозга для определения характера послеоперационных изменений. Через 6 месяцев после операции пациентам проводилось общеклиническое, неврологическое обследование и контрольное МРТ головного мозга для оценки полноты удаления опухоли. У практически здоровых лиц однократно проводился клиничко-неврологический осмотр и определение плазменной концентрации *NSE*.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что средняя концентрация *NSE* в группе пациентов с менингиомами оказалась статистически значимо ниже, чем в группе практически здоровых лиц ( $p=0,0006$ ). Возможно, это связано с тем, что при менингиомах (являющихся внемозговыми опухолями соединительно-тканного ряда) собственно нейроны головного мозга в течение долгого времени остаются интактными; этим, в частности, объясняется наличие длительного бессимптомного периода заболевания. Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем *NSE* и выраженностью неврологической симптоматики (оцененной по шкале инсульта Национального института здоровья) у больных до оперативного лечения ( $R=0,35$ ,  $p=0,03$ ). Концентрация *NSE* у пациентов после оперативного удаления менингиомы оказалась статистически значимо выше, чем до проведенного хирургического лечения ( $p=0,04$ ). Мы полагаем, что данный факт связан с развитием послеоперационного отека и вторичного ишемического повреждения мозгового вещества в зоне оперативного вмешательства, неизбежного при операциях такого рода. Имелась отчетливая тенденция к повышению уровня фермента у пациентов с наличием тяжелых послеоперационных осложнений ( $p=0,09$ ) и у больных с субтотальным удалением опухоли ( $p=0,045$ ). Полученные результаты косвенно свидетельствуют о том, что операция, в результате которой опухоль удаляется субтотально, является более травматичной для мозгового вещества, и именно поэтому уровень нейронспецифической енолазы («маркера повреждения» нейронов) в крови данной группы пациентов повышен.

**Заключение.** Исследование активности *NSE* у пациентов с менингиомами до и после оперативного лечения может быть использовано для оценки выраженности вторичного интраоперационного повреждения мозгового вещества с целью коррекции восстановительного лечения больных.

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ АЭП ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ

Липатова Л.В.

*НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург*

Эпилепсия является распространенным неврологическим заболеванием, которое проявляется у 1% популяции. До 50% больных с вновь диагностированной эпилепсией свободны от припадков после назначения первого АЭП, 20% – при последующем назначении антиэпилептических препаратов (АЭП), при этом, у 30% пациентов не удается достичь контроля припадков традиционными АЭП, поэтому велика потребность в новых АЭП.

В настоящее время в арсенале врачей имеется более 20-ти АЭП. После долгого периода «застоя» на рынке антиконвульсантов, когда в арсенале врачей было только 5-6 АЭП с несовершенными фармакокинетическими (ФК) свойствами, последние десятилетия ознаменовались появлением АЭП второго и третьего поколения (АЭП III) с новым механизмом действия и ФК-характеристиками, которые считаются предпочтительными: быстрой абсорбцией, линейным распределением в плазме крови, отсутствием влияния пищи на концентрацию препарата в крови, низким процентом связывания с белками крови, незначительной метаболизацией в печени, отсутствием лекарственных взаимодействий, ренальной элиминацией.

ТЕЗИСЫ

Недавно лицензированные АЭП III (эсликарбазепина ацетат (ЭКЗ), лакосамид (ЛКС), бриварацетам (БРВ), перампанел (ПЕР)) имеют лучшие ФК-характеристики, в сравнении с АЭП предыдущих поколений. Экспертами ПЛАЕ (Patsalos P.N., 2005; Panayiotopoulos C.P., 2010) была разработана воспроизводимая методика оценки ФК-профиля АЭП, включающая оценку 16 ФК-параметров. Согласно суммарным результатам (макс – 48 баллов, или 100%) все АЭП можно разделить на 3 группы: с низким, средним и наилучшим ФК-профилем. К 1-й группе (рейтинг – 50-67 %) относятся: фенитоин, фенобарбитал, вальпроевая кислота, карбамазепин, зонисамид; ко 2-й (рейтинг – 73-79 %): топирамат, окскарбазепин, ламотриджин; к 3-й (рейтинг- 89-100 %) в порядке убывания: леветирацетам, ЛКМ и вигабатрин (по 96 % каждый), габапентин, прегабалин (89 %). Экстраполируя описанный оценочный тест, легко подсчитать ФК-число для новейших АЭП: у ЭСЛ он равен 73 %, ПЕР – 77, БРВ – 93, соответственно.

Примечательно, что не все АЭП III имеют наилучший ФК профиль. Кроме ЛКМ, среди АЭП III наивысшим рейтингом обладает БРВ. БРВ быстро абсорбируется и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте с достижением пика концентрации в плазме крови, пропорционально принятой дозе, без существенного влияния на скорость всасывания БРВ. При пероральном приеме БРВ в дозе 10-300 мг время достижения пиковой плазменной концентрации составляет 30-120 мин, период полувыведения – 7-8 ч, что позволяет принимать препарат 2 раза в сутки. Менее 20% БРВ связывается с белками плазмы, объем его распределения приближается к общему объему жидкостей организма – около 0,5 л/кг. Равновесная концентрация препарата в плазме крови достигается через 2 дня при двукратном приеме в сутки. БРВ метаболизируется несколькими путями (30% – при участии цитохрома P450 CYP2C19) и полностью выводится с мочой через 72 часа после приема, 90% – в форме неактивных метаболитов. БРВ обладает низким потенциалом МЛВ и не является индуктором ферментов, за редким исключением, хорошо комбинируясь с различными АЭП и препаратами других групп. Эти свойства БРВ являются основанием для его применения в ранней политерапии больных эпилепсией.

Перечисленные преимущества АЭП III, вероятно, позволят не только повысить эффективность терапии и уменьшить число и выраженность нежелательных явлений, в сравнении с базовыми АЭП, до сих пор широко применяемыми в рутинной практике, но и минимизировать смертность и проявление коморбидных состояний, относящихся к эпилепсии.

## ХРОНИЧЕСКИЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ С КРАНИОВЕРТЕБРАЛЬНЫМИ АНОМАЛИЯМИ

Лобзин С.В., Юркина Е.А., Голдобин В.В., Лобзина А.С., Мирзаева Л.М.

*СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург*

**Цель исследования.** Проанализировать неврологические симптомы у пациентов с аномалиями кранио-вертебральной области.

**Материалы и методы.** Проведено клиническое исследование 54 пациентов с симптомными краниовертебральными аномалиями (КВА) в возрасте от 22 до 63 лет (средний возраст больных – 44,1±12,6; средний возраст клинической манифестации заболевания – 24 [16; 34] года). Средняя продолжительность заболевания составила 11 [4; 20] лет. Всем обследуемым помимо клинико-неврологического осмотра были выполнены психофизиологическое тестирование (использованы опросники Спилберга-Ханина, Госпитальная шкала тревоги и депрессии) и радиологическая диагностика (магнитно-резонансная томография головного мозга и шейного отдела позвоночника).

**Результаты и обсуждение.** В качестве манифестного симптома у пациентов с КВА головная боль была отмечена в 88,9% случаев, причем при целенаправленном расспросе более половины обследуемых отмечали ее появление со школьного возраста. Цефалгию описывали как «ощущения тяжести и чувство давления» с преимущественной локализацией в нижней части затылочной области. Она имела «венозный характер»: сопровождалась пастозностью лица или век, болезненностью при движении глазных яблок, возникала ночью или утром после сна. Некоторые пациенты описывали периодически возникающую краниалгию распирающего характера диффузную или с локализацией в теменно-затылочной области, иногда иррадиирующую в ретроорбитальную зону, провоцировалась в ситуациях, сходных с приемом Вальсальвы. Головные боли по типу напряжения выявлены в 20,7% случаев. В целом интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) оценивали как умеренную (средний балл по ВАШ – 5 [3; 6]). Помимо краниалгий больные с КВА предъявляли жалобы на боли в шее, в области надплечий – в 25,9% случаев. Объективные неврологические симптомы топически соответствовали уровню поражения задней черепной ямки. В 75,9 % случаев пациенты при конкретных целенаправленных вопросах отмечали быструю утомляемость, общую слабость, непереносимость повседневных нагрузок, раздражительность, тревожность, снижение работоспособности, слезливость, снижение концентрации внимания. Результаты психофизиологических исследований подтвердили преобладание у обследуемых астенических нарушений, высокий уровень тревожности как на личностном уровне, так и в виде реакции на жизненную ситуацию.

**Выводы.** По результатам нашего обследования выявлено, что хронический болевой синдром у пациентов с КВА сопровождается в большинстве случаев тревожная и астеническая симптоматика. Эмоциональные на-

рушения снижают качество жизни, ухудшают трудовой прогноз, поэтому наряду с клинико-неврологическими и радиологическими методами диагностики, необходимо проводить исследование эмоциональной сферы с целью своевременной комплексной терапии с привлечением психотерапевтов, психологов.

## СТРУКТУРА КОМОРБИДНОСТИ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ СОСУДОВ

Лузина Т.В., Урванцева И.А., Алмазова Е.Г., Мигунова С.Г.

*Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», г. Сургут*

**Введение:** среди наиболее актуальных проблем современного здравоохранения выделяется проблема диагностики, терапевтической тактики и медицинского прогноза при коморбидной патологии

**Целью исследования:** изучить коморбидные профили и морфофункциональную характеристику каротидных атером у больных с атеросклерозом брахиоцефальных артерий (БЦА).

**Материалы и методы исследования:** в исследование включены пациенты БУ Окружной кардиологический диспансер «Центр Диагностики и Сердечно-Сосудистой Хирургии (n=100). Пациенты были разделены на 2 группы: первая группа пациентов с изолированным атеросклеротическим поражением экстракраниальных сосудов (n=7), вторая группа пациентов с мультифокальным атеросклерозом (n=93).

**Результаты и их обсуждение.** При изучении коморбидных состояний у пациентов первой группы гипертоническая болезнь имеется у 93%, у 43% заболевания щитовидной железы, у 29% имеются НРС и заболевания костно-суставной системы, 14% болеют сахарным диабетом, нарушением пуринового обмена и имеют приобретённые пороки сердца. При оценке коморбидности с помощью ИК и оценочных шкал получены следующие результаты: Система Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) – 9,57; Индекс Kaplan-Feinstein (K-F) – 6,71; Индекс Charlson – 3,43 Индекс атерогенности – 2,29. При изучении морфофункциональной структуры атеросклеротической бляшки в 74 % случаев выявлено наличие плотных локальных не эмбологенных атеросклеротических бляшек, при нейровизуализационном исследовании определяются признаки дисциркуляторной энцефалопатии с формированием кистозно-ишемических зон головного мозга в 8% случаев, в 92% случаев определяются косвенные признаки дисциркуляторной энцефалопатии 2-3 степени с наличием зон лейкоареоза.

Во второй группе у 91% пациентов имела место гипертоническая болезнь, у 48% – ИБС, 26% нарушение ритма сердца, 25% сахарный диабет 2 типа, заболевания щитовидной железы у 19% пациентов, у 15% пациентов заболевания костно-суставной системы. Оценка коморбидности: CIRS – 14,54; K-F – 11,70; Индекс Charlson – 5,89; Индекс атерогенности – 2,92. При изучении морфологической структуры атеросклеротических бляшек в 56 % случаев наблюдается наличие плотных гиперэхогенных гетерогенных кальцинированных атеросклеротических бляшек. При нейровизуализационном исследовании выявлены признаки дисциркуляторной энцефалопатии с формированием кистозно-ишемических зон головного мозга в 26% случаев, в остальных 74% случаев определяются признаки дисциркуляторной энцефалопатии 2-3 степени с наличием лейкоареоза. У пациентов данной группы имеются более высокие средние показатели индексов коморбидности и оценочных шкал, что говорит о большем количествеотягощающих коморбидных заболеваниях в данной группе пациентов и высоких рисках осложнений.

**Выводы.** Особенностью протекания атеросклероза брахиоцефальных сосудов у больных с сосудистой коморбидностью является преобладание мультифокального сосудистого поражения и наличие высоких показателей индексов коморбидности и оценочных шкал.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ

Малышев В.В.<sup>1</sup>, Сидорчик М.С.<sup>2</sup>, Марданлы С.Г.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Клиническая больница РАН, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Государственный гуманитарно-технологический университет Московской области, г. Орехово-Зуево

**Введение.** Эпидемический процесс герпесвирусных инфекций характеризуется отсутствием четко выраженной периодичности, сезонности и цикличности. Частота бессимптомных форм и невозможность дифференциальной диагностики манифестных форм только по их клиническим проявлениям стали причиной того, что данные официального учета заболеваемости герпесвирусными инфекциями не отражают их реального распространения среди населения, что затрудняет своевременное принятие адекватных управленческих решений и проведение

ТЕЗИСЫ

профилактических и противоэпидемических мероприятий. Указанные особенности определяют необходимость совершенствования системы эпидемиологического надзора за герпесвирусными инфекциями путем организации эффективного мониторинга, с использованием современных методов лабораторной диагностики, позволяющих своевременно выявлять маркеры активно текущей и латентной инфекции. Возможно заражение и в медицинских учреждениях при использовании контаминированного вирусами герпеса инструментария.

**Цель работы:** изучить разные методы лабораторной диагностики герпесвирусной инфекции у больных с неврологической патологией.

**Материал и методы.** Определяли у больных герпесвирусными инфекциями маркеры вирусов: альфа-герпесвирусы – вирусы простого герпеса HSV-1 и HSV-2; вирус ветряной оспы/опоясывающего герпеса (VZV или HHV-3); бета-герпесвирусы: цитомегаловирус (CMV или HHV-4), вирусы образующие розеола – HHV-6A, HHV-6B, HHV-7; гамма-герпесвирусы – лимфотропные вирусы (EBV или HHV-8). Использовали методы иммуноферментного анализа (ИФА), ПЦР в режиме реального времени (ПЦР), иммунохроматографические тесты (ИХА), иммунофлюоресценцию (МФА) и комплексный иммуноблот (ИБ) на 8 типов герпесвирусов.

**Результаты.** Установлено, что при вовлечении в патологический процесс нервной системы, возникают серозный менингит, энцефалит или менингоэнцефалит. Однако нередко менингит герпетической этиологии может протекать малосимптомно, без выраженного менингеального синдрома. Герпетический энцефалит и менингоэнцефалит – тяжелые заболевания, протекающие с общемозговыми и очаговыми симптомами, характеризующиеся очень высокой летальностью (до 50%). Вирус не циркулирует в крови, обнаруживаются только антитела к нему. После заражения вирус проникает в кровь и лимфатическую систему. Достигая нервных узлов (ганглии), вирус выбирает их местом своего обитания. После мнимого выздоровления и исчезновения признаков инфекции он остается в неактивной форме в нервных узлах, превращая их в постоянный очаг инфекции.

**Вывод.** Таким образом, диагностическая парадигма в детекции маркеров герпесвирусов заключается в возможностях обнаружения последних разными методами (ИФА, ПЦР, ИХА, МФА), однако новый тест (ИБ) «Лайн- Блот ВГЧ- профиль» отечественного производителя позволяет в рамках одного лабораторного исследования достоверно оценить иммунный статус пациента по основным инфекциям ВГЧ (комплексная интерпретация результатов определения IgG/IgM антител); определить стадию заболевания, дифференцировать вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов; определить IgM антитела к возбудителям за счет использования РФ- абсорбента.

## ОТСРОЧЕННЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ СИМУЛЬТАННЫХ ОПЕРАЦИЯХ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ И КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРАТОМИИ

Малышок Д.Э.<sup>1</sup>, Савинцева А.И.<sup>1</sup>, Цыган Н.В.<sup>1,2</sup>, Карпова О.С.<sup>3</sup>,  
Баландина Е.В.<sup>4</sup>, Бояркин А.А.<sup>4</sup>, Шорохов К.Н.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, <sup>2</sup>Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова, Гатчина,

<sup>3</sup>Клинико-диагностический центр №85, <sup>4</sup>Городская многопрофильная больница №2, Санкт-Петербург

**Введение.** Послеоперационная мозговая дисфункция – это изменение структурного и функционального состояния головного мозга преимущественно сосудистого генеза, возникающее в хирургической практике в интраоперационном или раннем послеоперационном периодах, проявляющееся в виде преходящих или стойких нарушений функций нервной системы (Цыган Н.В. с соавт., 2017). Отсроченные когнитивные нарушения являются наиболее частым клиническим типом послеоперационной мозговой дисфункции.

**Цель:** изучить частоту отсроченных когнитивных нарушений при симультанных операциях коронарного шунтирования и каротидной эндартерэктомии.

**Материалы и методы.** Обследовано 17 пациентов (14 мужчин и 3 женщин) в возрасте 62 [38; 79] года, которым планировалась изолированная или симультанная кардиохирургическая операция. В зависимости от типа операции все обследованные пациенты были разделены на две группы: исследуемая группа – 3 пациента, которым были симультанно выполнены операция коронарного шунтирования и каротидная эндартерэктомия; группа «контроль» – 14 пациентов, которым были выполнены изолированные кардиохирургические операции – аортокоронарное шунтирование. Диагностика отсроченных когнитивных нарушений основывалась на нейропсихологическом тестировании по шкале MoCA и батарея FAB, а также психометрическом обследовании по шкале HADS за 2-3 сут до операции и через 7-10 сут после операции.

**Результаты.** В предоперационном периоде неврологический дефицит был диагностирован в виде рассеянной органической симптоматики или неврологического синдрома у 11 (64,7%) пациентов, у 3 (17,6%) пациентов в анамнезе был диагностирован мозговой инсульт. В предоперационном периоде когнитивные нарушения (шкала MoCA – менее 26 баллов, батарея FAB – менее 16 баллов) были диагностированы только у пациентов группы «контроль» – в 10 (71,4%) случаях (p=0,11). Отсроченные когнитивные нарушения были выявлены у 5 (35,7%) пациентов в группе «контроль» и отсутствовали у пациентов исследуемой группы (p=0,65).

**Заключение.** Частота отсроченных когнитивных нарушений не имела достоверных отличий в зависимости от изолированного или симультанного выполнения хирургической операции коронарного шунтирования. Необходимо отметить, что ни одна из трех симультанных операций коронарного шунтирования и каротидной эндартерэктомии не сопровождалась развитием отсроченных когнитивных нарушений.

## ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ЗАПЯСТНОГО КАНАЛА

Нажмудинов Р.З.<sup>1</sup>, Живолупов С.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Елизаветинская больница, <sup>2</sup>ВмедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Введение.** Несмотря на «кажущуюся простоту» в постановке диагноза синдрома запястного канала (СЗК), у большого количества пациентов с данной патологией ошибочно диагностируется шейная радикулопатия, артроз суставов кисти, невроз и др., что приводит к неправильной терапии и, соответственно, прогрессированию заболевания. Кроме того, отсутствие четких рекомендаций по ведению больных с СЗК вводит в заблуждение лечащих врачей относительно значимости ряда симптомов данной патологии и эффективности применяемых подходов к лечению. В настоящее время существуют определенные методы диагностики и визуализации срединного нерва, позволяющие выявлять компрессионно-ишемическую невропатию срединного нерва. Рентгенологическое исследование кистей при СЗК несет ограниченную информативность. МРТ, как и КТ, имеет ряд ограничений, одна из них – это сложность визуализации нервных стволов, связанная с низкой контрастностью нервной ткани. В последнее время все шире внедряется в клиническую практику и диагностику ультразвуковое исследование. Единственным методом объективной оценки функционального состояния периферических нервов и, в том числе, срединного нерва на сегодняшний день остается электронейромиография (ЭНМГ).

**Цель исследования.** Целью настоящего исследования являлось изучение диагностической ценности ЭНМГ.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось в клинике нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. В исследование было включено 163 пациента с подозрением на наличие СЗК. Среди жалоб больных доминировал болевой синдром. У значительного количества больных наблюдались сенсорные нарушения в области кисти: как негативные – онемение пальцев кисти, главным образом, второго и третьего, так и позитивные – ощущение “ползания мурашек”. Двигательные нарушения предъявляли 43 пациента (34,1%); при этом у 13 (10,3%) из них визуально отмечалось очевидное уменьшение объема мышц кисти в области возвышения большого пальца.

**Результаты и их обсуждение.** На основании данных неврологического осмотра и ЭНМГ диагноз был верифицирован у 139 больных (76 женщин, 63 мужчин), средний возраст  $43,6 \pm 7,2$  года. По данным ЭНМГ, выполненной до начала лечения, у пациентов с СЗК как в основной, так и в контрольной группах наблюдалось достоверное отличие от нормы увеличение моторной и сенсорной латентности, снижение скорости проведения нервного импульса и амплитуды по двигательным и чувствительным волокнам n. medianus.

**Заключение.** Для инструментального подтверждения диагноза СЗК в клинической практике используется ЭНМГ, которая обладает чувствительностью 49-84% и специфичностью 95-99%. Кроме того, ЭНМГ позволяет исключить другую патологию, манифестирующую сходными с СЗК симптомами. Таким образом, на сегодняшний день, ЭНМГ располагает широким арсеналом методик для объективизации уровня, характера, степени и распространенности поражения срединного нерва.

## СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ЧМТ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Норка А.О.<sup>1</sup>, Воробьев С.В.<sup>2</sup>, Кузнецова Р.Н.<sup>3</sup>, Кудрявцев И.В.<sup>4</sup>, Коваленко С.Н.<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, <sup>2</sup>СПбГПМУ, <sup>3</sup>НИИЭиМ им. Пастера», <sup>4</sup>ИЭМ,  
<sup>5</sup>ВмедА им. С.М. Кирова, <sup>6</sup>Городская больница № 26, Санкт-Петербург

**Введение.** Черепно-мозговая травма (ЧМТ) относится к одному из наиболее распространенных видов повреждений. У значительного числа лиц, перенесших травму головного мозга, в последующем формируется комплекс синдромов, оказывающих значимое дезадаптирующее и инвалидизирующее влияние. Вследствие этого, раннее прогнозирование подобных изменений с последующим выстраиванием лечебного алгоритма, является жизненно необходимым.

В настоящее время известно, что в ответ на повреждение мозга запускается реакция со стороны иммунной системы, однако ее роль в формировании клинических проявлений, возможных осложнений и последствий до настоящего времени остается малоизученной проблемой.

**Цель.** Оценка клеточного иммунитета у пациентов с ЧМТ различной степени тяжести в остром периоде заболевания с последующим изучением взаимосвязи установленных изменений на особенности течения травматической болезни.

**Материалы и методы.** Для выполнения цели исследования нами проводится набор пациентов в остром периоде ЧМТ различной степени тяжести. В настоящее время обследованы 17 больных с сотрясением головного мозга и 6 больных с ушибом головного мозга тяжелой степени тяжести. В качестве контроля, обследованы 26 относительно здоровых лиц, не имеющих ЧМТ, а также любой патологии, способной приводить к изменению иммунологического статуса.

Основные методы обследования включают сбор анамнеза, оценку соматического и неврологического статуса пациентов, нейропсихологическое обследование, применение структурных методов нейровизуализации и иммунологическое обследование.

**Результаты.** При проведении исследований было выявлено, что у пациентов с ЧМТ тяжелой степени тяжести количество клеток TEMRA Th (Th1) было достоверно ниже в сравнении с показателями в контрольной группе ( $p < 0,05$ ) и группе больных с ЧМТ легкой степени тяжести ( $p < 0,05$ ). Также у больных данной группы отмечалось достоверное повышение количества клеток с фенотипом naive Th (Tfh17/Tfh22, Tfh1/Tfh17, Th1/Th17, DPTh17) ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контрольной группой и группой больных с ЧМТ легкой степени тяжести.

**Заключение.** Таким образом, в результате проведенных исследований можно предположить взаимосвязь с состоянием клеточного иммунитета у больных и степенью тяжести течения ЧМТ, что позволит при проведении дальнейших исследований создать клиничко-иммунологический алгоритм для тактики ведения больных с ЧМТ.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ У ПАЦИЕНТОВ С НЕЛАКУНАРНЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Петухова О.В.<sup>2</sup>, Янишевский С.Н.<sup>1</sup>, Щербак С.Г.<sup>3</sup>, Сарана А.М.<sup>2</sup>, Макаренко С.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ВмедА им. С.М. Кирова,

<sup>2</sup>СПБ ГБУЗ ГБ № 40, <sup>3</sup>СПбГУ, Санкт-Петербург

**Введение.** Заболеваемость инсультом среди больных сахарным диабетом 2 типа, по разным данным, в 2-6 раз выше, чем среди лиц, им не страдающих. Согласно современным стандартам оказания медицинской помощи больным с ОНМК для поддержания нормальных показателей гликемии используется парентеральное введение препаратов инсулина. Относительно недавно были получены данные о том, что некоторые сахароснижающие средства, в частности глибенкламид, обладают специфическими механизмами нейропротекции в условиях острого нарушения мозгового кровообращения.

**Цель исследования** – разработка и оптимизация алгоритма комплексного лечения острого периода ишемического инсульта у пациентов с сахарным диабетом второго типа.

**Материалы и методы.** Проведен анализ результатов лечения 51 пациента с сочетанием нелакунарного ишемического инсульта и сахарного диабета 2 типа. В 1-ю группу вошли пациенты (N=21), которым лечение ишемического инсульта проводилось согласно стандартам и порядку оказания медицинской помощи для больных с ОНМК, включающую парентеральное введение инсулина по показаниям. Во вторую группу (N=30) – пациенты, которые наряду со стандартной терапией получали препараты сульфонилмочевины.

**Результаты.** При анализе полученных результатов выявлено, что в обеих группах средний балл по NIHSS на момент включения пациентов в исследование был сопоставим (1 группа – 6,6, 2 группа – 6,3 балла). Однако к моменту выписки у пациентов 2 группы, получавшей глибенкламид, наблюдалась значительная положительная динамика в виде уменьшения среднего балла до 3,2, тогда как в группе 1 – до 5,4 баллов. При оценке динамики индекса мобильности Ривермид во 2-й группе пациентов на момент выписки отмечалось нарастание среднего балла на 5,4 (с 5,2 до 10,6), а в 1 группе на 3,5 балла (с 4,4 до 7,9). Анализ динамики уровня повседневной активности по индексу Бартель в группе 2 показал нарастание среднего балла к окончанию исследования в 2 раза по сравнению с группой 1 (нарастание лишь в 1,5 раза). При сравнительной оценке динамики состояния больных по модифицированной шкале Рэнкина отмечено, что на момент включения в исследования у 100% пациентов обеих групп отмечалась тяжелая и средне-тяжелая степень потери дееспособности (4-5 баллов), тогда как на момент выписки количество пациентов с отсутствием нарушений или легкой степенью потери дееспособности (0-2 балла) в группе пациентов, получавших глибенкламид, достигло 40%, а в 1 группе – 14,3%. Оценивая динамику среднего объема зон цитотоксического отека по данным МРТ головного мозга в группе 1 к 7-м суткам отмечалось его уменьшение на 2,2%, а в группе 2 на 34,6%. При выписке в 1-й группе прослеживалось

нарастание среднего объема зоны цитотоксического отека по сравнению с 7-ми сутками на 6,03%, тогда как во 2-ой группе его уменьшение на 31,7%.

**Выводы.** Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о потенциальном свойстве глибенкламида улучшать неврологические исходы у пациентов с нелакунарным ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2 типа.

## РАННЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ БОТУЛИНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ СПАСТИЧНОСТИ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНСУЛЬТА

Полякова А.В., Токарева Д.В., Вознюк И.А., Забиров С.Ш.

*СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург*

**Введение.** Спастичность – частый спутник очагового поражения головного мозга при инсульте. У ряда пациентов этот вид мышечной гиперактивности развивается уже с ранних сроков. Ботулинотерапия является эффективным доказанным методом лечения спастичности, снижая тонус мышц и улучшая функцию. Данные о применении ботулиноксина в остром периоде инсульта ограничены.

**Цель исследования.** Оценить эффективность ботулинотерапии для лечения спастичности верхней конечности у пациентов в остром периоде инсульта.

**Методы и материалы.** В исследование включен 21 пациент с синдромом спастичности верхней конечности (58,2±6,5 лет), перенесшие полушарный ишемический инсульт со спастичностью не менее 3 баллов по шкале Эшворта (Modified Ashworth Scale, MAS). В группе 1 (n=11) ботулинотерапия начиналась в течение острого периода при появлении первых признаков усиления спастичности (17,4±5,8 дней от начала заболевания). Пациенты группы 2 (n=10) начали получать ботулинотерапию в раннем восстановительном периоде (57,4±13,5 день). Пациенты обеих групп статистически не отличались по степени спастичности изначально (3,3±0,9 балла по MAS в группе 1 и 3,2±0,8 балла в группе 2). Оценка эффективности раннего начала ботулинотерапии проводилась по MAS, индексу Бартела через 3 и 6 месяцев от начала протокола. Было выполнено два курса ботулинотерапии с интервалом в 4 месяца.

**Результаты и их обсуждение.** Было отмечено статистически значимое снижение спастичности в группе 1 по сравнению с пациентами группы 2 через 3 месяца от начала выполнения протокола (MAS:2,1±1,04 против MAS:2,9±0,6, p<0,01 соответственно) и через 6 месяцев (MAS:1,9±0,8 против MAS:2,5±0,7, p<0,01 соответственно). Индекс Бартел в группе 1 возрос через 6 месяцев с 42,7±15,2 до 56,3±13,2, что значимо (p<0,05) отличается от показателей группы 2 (45,3±11,2 и 49,6±8,9). Динамика индекса Бартел не показала статистически значимых различий между группами через 3 месяца от начала протокола.

**Заключение.** Коррекция спастичности у пациентов с ишемическим инсультом необходима на ранних стадиях ее возникновения для улучшения долгосрочного прогноза на восстановление. Ботулинотерапия для коррекции фокальной спастичности верхней конечности является эффективным методом в отношении снижения мышечного тонуса, увеличения объема активных движений.

## НЕОБХОДИМОСТЬ МЕЖВЕДОМСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Помников В.Г., Крицкая Л.А., Прохоров А.А., Делокян Г.А., Сенькина А.Г.

*СПБИУВЭК, Санкт-Петербург*

Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунно-дегенеративное заболевание центральной нервной системы, наиболее часто приводящее к инвалидности лиц молодого возраста. В настоящее время в связи с появлением средств превентивной, или иммуномодулирующей терапии возможно предупредить развитие экзacerbаций и замедлить развитие инвалидизации.

**Целью нашего исследования** явилась попытка создания межведомственного алгоритма медицинской и социальной помощи больным с РС для улучшения показателей реабилитации.

В ходе работы мы обследовали и проанализировали состояние жизнедеятельности более 400 больных-инвалидов с РС в трудоспособном возрасте в г. Санкт-Петербурге.

**Результаты и их обсуждение.** Рассеянный склероз в основном болезнь людей молодого, трудоспособного возраста (в 60% случаев, по нашим данным, начало в возрасте от 18 до 40 лет). Важным аспектом является своевременное и обоснованное направление в бюро медико-социальной экспертизы (БМСЭ) для установления инвалидности в соответствии с действующим законодательством.

В настоящее время в Санкт-Петербурге и других регионах России формируется скоординированная система лечения и реабилитации больных РС.

На основании данных литературы, существующей практики здравоохранения и МСЭ, и имеющегося опыта нами разработан алгоритм медико-социальной помощи этим больным. Он содержит несколько этапов, позволяющих неврологу уточнить диагноз от подозрения на РС до несомненного или клинически изолированного синдрома РС. Его использование позволяет четче организовать медицинскую помощь (диагностику и лечение) и МСЭ больных РС. При установлении несомненного РС дается экспертное заключение о необходимости использованием патогенетической иммуномодулирующей терапии (ПИТРС) или других методов лечения.

Медико-социальная экспертиза больных РС имеет существенные особенности, которые не всегда учитываются. Анализ актов освидетельствования больных РС в БМСЭ и собственного клиничко-экспертного материала (около 500 чел.) показал, что чаще всего недооцениваются варианты течения и тип развития (мягкое, быстро прогрессирующее) заболевания. По нашим данным при первичном освидетельствовании тяжелая инвалидность (I и II группы) установлена 61% больных. Нередко переосвидетельствование больных осуществляется без учета результатов иммуномодулирующей терапии.

Установление правильного диагноза, подтверждённого данными МРТ, проведение целенаправленной терапии с обязательным динамическим наблюдением за больными и инвалидами способствуют в ряде случаев отсутствию прогрессирования заболевания и нарушения функций. В последние годы иногда наблюдается и восстановление имевшихся ограничений жизнедеятельности с возможностью возвращения больных молодого возраста к показанным видам труда, что значительно улучшает качество жизни не только этих пациентов, но и их ближайшего социального окружения.

## КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ВНЕ ОСТРОГО ПЕРИОДА ЛАКУНАРНЫХ ИНСУЛЬТОВ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

**Помников В.Г., Махтибекова З.М., Дорофеева В.В., Королёва Л.Я.**

*СПБИУВЭК, Санкт-Петербург*

На лакунарные инфаркты головного мозга (ЛИ) приходится 15-30% от всех церебральных ишемических инсультов.

**Целью нашей работы** являлось создание модели реабилитации у больных с ЛИ на основе выявления особенностей жизнедеятельности и когнитивных нарушений вне острого периода сосудистого эпизода.

Для уточнения клинических и нейровизуализационных особенностей ЛИ вне острого периода было проведено комплексное клиничко-инструментальное обследование 176 больных, из них 98 женщин и 78 мужчин в возрасте от 46 до 65 лет (средний возраст 56,7±9,9 года). Больные, включённые в исследование, перенесли ЛИ головного мозга (одиночный- 39 или множественный- 137 человек), подтверждённые с помощью магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ) не менее 3 месяцев (по анамнезу) назад. Больные с ЛИ обследовались нами при первичном или повторном освидетельствовании в бюро медико-социальной экспертизы (МСЭ). Все больные, вошедшие в данное исследование, были направлены в бюро МСЭ с диагнозом хроническая ишемия мозга (ХИМ) II или III стадии преимущественно с рассеянной органической (двигательной, координаторной, чувствительной) или психо-неврологической симптоматикой.

С учётом цели и задач исследования мы проанализировали состояние когнитивных функций (КФ) у четырёх групп обследованных (с их согласия) с помощью клинического психолога с проведением необходимых доступных методик. Группы больных различались по количеству выявленных в анамнезе ЛИ и выраженности ХИМ.

При анализе клиничко-психологических данных у 11 пациентов из представленных групп, были выявлены легкие и у 15 – умеренно выраженные нарушения КФ. Из 11 пациентов с легкими нарушениями КФ у 3 они были определены при наличии единичных ЛИ (2 мужчин и 1 женщина), у 6 человек легкие КН были выявлены при наличии 2-3 ЛИ (всего 15 больных) и у 2 больных выявлены легкие КН при наличии более 3 ЛИ. Следует отметить, что у больных с одиночным ЛИ умеренные когнитивные нарушения (КН) нами не определились, но при наличии 2-3 ЛИ у 2 больных (из 15) они определялись как умеренно выраженные. Особенно значимо выявление умеренно выраженных КН при наличии множественных ЛИ (более 3). В этих случаях у 13 из 15 обследованных были выявлены симптомы, характерные для нарушения КФ умеренной степени выраженности. Достоверность полученных данных была не ниже 0,05.

Наличие в ряде случаев КН различной степени выраженности позволяют утверждать необходимость их исследования при данных за ХИМ, особенно при выявлении ЛИ для предотвращения возможности их прогрессирования и, в конечном итоге, для улучшения состояния жизнедеятельности и качества жизни большой группы больных с цереброваскулярной патологией.



## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОТОННОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Прокудин М.Ю., Мурзаканова Д.А., Тафинцев В.А., Джабаилдаева Г.С.

*ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург*

**Введение.** В связи с неполными возможностями протоколов магнитно-резонансной томографии (МРТ) по оценке послеоперационных изменений, выявлению рецидивов опухолей, необходим не инвазивный метод, который может предоставить информацию о химическом составе и степени злокачественности опухоли. Альтернативным методом для решения выше перечисленных проблем является использование протонной магнитно-резонансной спектроскопии (МРС).

**Цель исследования.** Подтвердить информативность МР-спектроскопии на основании исследования пиковой концентрации основных метаболитов, а также определить степень злокачественности глиальных опухолей головного мозга.

**Материалы и методы.** В соответствии с поставленной целью в работу вошли 28 пациентов в возрасте  $42,07 \pm 14,03$  лет, которые находились на амбулаторном и стационарном обследовании и лечении в клиниках Военно-медицинской академии по поводу опухолей головного мозга. На основании установленных диагнозов и гистологических данных все больные были распределены на 4 группы: 11 пациентов с диффузными астроцитомами, 4 пациента с олигодендроглиомами, 9 – с анапластическими астроцитомами, 4 – глиобластомами. В спектральном анализе использовались значения следующих метаболитов: N-ацетиласпартат (NAA), холин (Cho), креатинин (Cr), отношения N-ацетиласпартат/холин (NAA/Cho), N-ацетиласпартат /креатинин NAA/Cr, холин/креатинин Cho/Cr, лактат (Lac). Контрольная группа состояла из 7 здоровых лиц. Всем больным была выполнена МРТ и МР-спектроскопия по водороду головного мозга на томографе «Magnetom Symphony» с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла на базе кафедры рентгенологии и радиологии ВМедА.

**Результаты.** Общей характеристикой опухолей головного мозга являлось существенное снижение N-ацетиласпартата, снижение креатина, повышение уровня холина, понижение соотношения NAA/Cho, понижение соотношения NAA/Cr, повышение соотношения Cho/Cr.

В спектрах опухолей головного мозга наблюдалось существенное снижение уровня NAA по сравнению с контрольной группой. Также выявлена корреляция между степенью анаплазии глиом (grade) и сниженным пиковой активности NAA, свидетельствующей о непосредственном повреждении нервной ткани, приводящей к снижению нейрональной плотности. В ткани опухоли отмечалось повышение уровня Cho, свидетельствующей о разрушении клеточных мембран и высвобождении медиаторного пула холина.

Степень злокачественности опухоли достоверно нарастала с возрастанием соотношения Cho/Cr. В группе больных с низко злокачественными глиомами (grade II) соотношение Cho/Cr составляло  $1,42 \pm 0,41$ . При возрастании степени злокачественности, в частности при анапластических астроцитомах (grade III), наблюдалось статистически достоверное (по модулю ANOVA) увеличение соотношения Cho/Cr до  $2,3 \pm 1,58$ . Соотношение Cho/Cr показало достоверные различия между глиомами головного мозга со степенью злокачественности grade II и grade III, а также между grade II и grade IV. Получена тенденция к статистически достоверному различию между grade III и grade IV.

**Выводы.** Результаты МР-спектроскопии при новообразованиях головного мозга позволяют провести дифференциальный диагноз между опухолевыми и неопухолевыми образованиями, оценить степень злокачественности опухоли, провести дифференциальный диагноз между лучевым некрозом и продолженным ростом опухоли.

## СИНДРОМ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ НАЛИЧИИ ОТКРЫТОГО ОВАЛЬНОГО ОКНА ПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ФАКТОР РИСКА ДЛЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Помников В.Г., Онищенко Е.Ф., Дорофеева В.В.

*СПБИУВЭК, Санкт-Петербург*

Синдром вегетативной дисфункции у лиц молодого возраста в определенном проценте случаев приводит к возникновению церебральных сосудистых пароксизмов.

**Целью нашего исследования** являлось выявление значения синдрома вегетативной дисфункции (СВД) на фоне открытого овального окна предсердной перегородки (ООО) как возможного фактора риска для возникновения ишемических нарушений церебрального кровообращения у молодых людей (в возрасте до 40-55 лет).

**Материалы и методы.** С целью уточнения роли СВД при наличии ООС в возникновении церебральных ишемических нарушений нами обследовано (при их согласии) 19 здоровых лиц (призывники без шума сердца) и 58 лиц с некоторыми особыми состояниями сердечно-сосудистой системы (в возрасте от 19 до 40 лет), включающими в себя функциональное нарушение сердечно-сосудистой системы без синкопальных состояний (36 пациентов) и функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы с обмороками (22 пациента). Данные понятия вполне укладываются в объединённый термин СВД. Принципиально важно выявление не просто ООС, а наличие при этом и готовности к парадоксальной эмболии (ГПЭ).

Помимо основных клинических исследований, определяемых основной патологией, для выявления возможной ГПЭ всем пациентам выполнялась пролонгированная инфузионная контрастная эхо-кардиография с раствором перекиси водорода в сочетании со стресс-тестовым комплексом В качестве основного метода диагностики ООС как анатомической формы межпредсердной перегородки использовали чреспищеводную эхо-кардиографию.

**Результаты и обсуждение.** Данные исследования показали, что высокая частота обнаружения ГПЭ в первую очередь характерна для заболеваний, протекающих с симптоматикой вегетативной дисфункции. В частности, у больных функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы (ФНССС), имеющих обморочные состояния, ГПЭ обнаружена в 31,6% случаев, у больных без синкопальных состояний лишь в 14,1%. Отмеченные показатели заметно выше, чем у практически здоровых лиц (призывников без невинного шума сердца) – 7,1% случаев.

Важно, что при оценке частоты обнаружения ООС с помощью чреспищеводной эхо-кардиографии у 27 пациентов с ФНССС без признаков вегетативной дисфункции (18,5% случаев) достоверного различия с группой призывников с невинными шумами сердца, у которых ООС обнаружено в 23,8% случаев, не выявлено ( $P > 0,05$ ).

**Выводы.** У лиц с незначительными расстройствами функции вегетативной нервной системы, не имеющих самостоятельных тяжёлых сердечно-сосудистых заболеваний, ГПЭ встречается заметно чаще, чем у практически здоровых людей. Очевидно, что при наличии ГПЭ возникновение церебральных нарушений гемодинамики представляется более вероятным, чем у прочих лиц в популяции. Отсюда следует необходимость специального подхода к своевременной диагностике ГПЭ и оценке лиц молодого возраста, в частности с СВД на фоне ООС.

## ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Проскураков А.А.<sup>1</sup>, Цыган Н.В.<sup>1,2</sup>, Евтухов С.И.<sup>1</sup>, Никишин В.О.<sup>1</sup>,  
Чиж Г.А.<sup>2</sup>, Кудяшев А.Л.<sup>1</sup>, Литвиненко И.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург,

<sup>2</sup>Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова, Гатчина

Эпидемиология и факторы риска развития послеоперационной мозговой дисфункции существенно различаются в зависимости от ее клинического типа. Так, частота возникновения периоперационного ишемического инсульта у пациентов травматологического профиля составляет не более 0,4% и является наиболее низкой по сравнению с другими клиническими типами послеоперационной мозговой дисфункции. Риск развития острого нарушения мозгового кровообращения остается повышенным после операции в течение шести недель для ишемического инсульта и в течение двенадцати недель для геморрагического инсульта. Были выявлены ряд независимых факторов риска развития периоперационного инсульта у пациентов травматологического профиля, такие как: коронарная сердечная болезнь в анамнезе, приоритет (срочность) операции, общая анестезия, интраоперационное нарушение сердечного ритма (фибрилляция предсердий) (Bateman В.Т. et al., 2009). Предполагается, что причины развития периоперационного ишемического инсульта у пациентов травматологического профиля являются общими с таковыми при оперативных вмешательствах на других органах и системах, и связаны в первую очередь с коморбидной патологией, а также особенностями анестезиологического обеспечения в интраоперационном периоде. Особенностью патогенеза послеоперационной мозговой дисфункции в ортопедии может являться жировая и костномозговая церебральная эмболия, наиболее часто возникающая при применении цементной фиксации, но, несмотря на обнаружение жировых эмболов в средней мозговой артерии методом транскраниальной доплерографии у многих пациентов при эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей, связь этого факта с развитием послеоперационной мозговой дисфункции до настоящего времени не изучалась. Также важным условием жировой и костномозговой церебральной эмболии является наличие дефектов межпредсердной или межжелудочковой перегородки.

Изменения системной и церебральной гемодинамики являются одной из главных причин развития послеоперационной мозговой дисфункции. По наблюдениям Щурова В.А. (2018), скорость мозгового кровотока в период оперативного удлинения конечности ускоряется, а при проведении функциональной мышечной пробы снижается. Исследование пациентов с различной локализацией перелома костей позволила провести сравни-

тельный анализ влияния травмы конечности на перераспределение скорости мозгового кровотока. Чем больше масса поврежденного органа, тем больше реакция сосудодвигательного центра головного мозга, при этом чем проксимальнее (по отношению к головному мозгу) место повреждения, тем более выражена реакция мозгового кровообращения.

В настоящее время в доступной медицинской литературе отсутствуют сведения о единой системе профилактики и диагностики периоперационного инсульта у пациентов травматологического профиля. В связи с тяжестью структурных и функциональных нарушений головного мозга, проблема периоперационного инсульта у больных травматологического профиля требует дальнейшего изучения в рамках выявления факторов риска, способов профилактики и ранней диагностики этого клинического типа послеоперационной мозговой дисфункции.

## ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ МОЗГОВАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ НА БРЮШНОМ ОТДЕЛЕ АОРТЫ

Рябцев А.В.<sup>1</sup>, Цыган Н.В.<sup>1,2</sup>, Китачев К.В.<sup>1</sup>, Андреев Р.В.<sup>1</sup>,  
Пометько Д.В.<sup>1</sup>, Хубулава Г.Г.<sup>1</sup>, Одинак М.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург,

<sup>2</sup>Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова, Гатчина

**Введение.** Послеоперационная мозговая дисфункция включает в себя три клинических типа: периоперационный инсульт, симптоматический делирий раннего послеоперационного периода и отсроченные когнитивные нарушения (послеоперационную когнитивную дисфункцию). Ведущими причинами их возникновения являются: наличие патологии головного мозга в предоперационном периоде, коморбидность (наибольший вклад вносят заболевания сердечно-сосудистой системы), интраоперационное изменение гемодинамики и метаболические нарушения. Сравнительно высокая частота послеоперационной мозговой дисфункции традиционно отмечается в кардиохирургии и ангиохирургии.

В последние годы выявление новых случаев хирургической патологии аорты возрастает, что связано с увеличением продолжительности жизни, ростом частоты гипертонической болезни, совершенствованием диагностических технологий. При этом эпидемиология и структура отдельных клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции изучена преимущественно для хирургических операций на грудном отделе аорты и в значительно меньшей степени для хирургических операций на брюшном отделе аорты.

**Цель исследования.** Оценка частоты возникновения и структуры послеоперационной мозговой дисфункции, а также предикторов ее развития при реконструктивных операциях на брюшной аорте.

**Материалы и методы.** Нами были обследованы 13 пациентов (мужчины в возрасте от 57 до 71 года, средний возраст 63 года), которым выполняли плановые операции аорто-бедренного бифуркационного шунтирования по поводу аневризмы и/или стенозирующего поражения инфраренального отдела брюшной аорты и подвздошных артерий. Каждому пациенту было проведено комплексное обследование в до- и послеоперационном периодах, включавшее сбор анамнеза, анализ лабораторно-инструментальных показателей, оценку неврологического статуса по шкале NIHSS, динамическое нейропсихологическое обследование по шкале MoCA и батарею FAB, а также психометрическое обследование по шкале HADS.

**Результаты.** У всех обследованных пациентов отсутствовали клинические признаки послеоперационной мозговой дисфункции.

**Обсуждение.** Частота послеоперационной мозговой дисфункции и ее клинических типов обычно косвенно зависит от объема хирургической операции. Факт отсутствия клинических признаков послеоперационной мозговой дисфункции при операциях аорто-бедренного бифуркационного шунтирования свидетельствует о важности отсутствия манипуляций на прецеребральных сосудах и о достижении высокого уровня безопасности ангиохирургических операций с позиций периоперационного изменения функционального состояния головного мозга. Также необходимо отметить, что отсутствие послеоперационной мозговой дисфункции по результатам проведенного исследования может характеризовать сравнительно низкую роль анестезиологического пособия в качестве фактора риска развития послеоперационной мозговой дисфункции.

## ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ОСТРОГО ПРИСТУПА ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Самарцев И.Н.<sup>1</sup>, Живолупов С.А.<sup>1</sup>, Яковлев Е.В.<sup>2</sup>, Бутакова Ю.С.<sup>3</sup>, Бодрова Т.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ВМедА им. С.М. Кирова, <sup>2</sup>МЦ ОАО «Адмиралтейские верфи», Санкт-Петербург,

<sup>3</sup>Новодвинская центральная городская больница, г. Новодвинск

**Цель исследования:** разработка и оценка валидности клинического алгоритма ВЕРТИГО (тест Вертикального расхождения глаз, тест Ромберга и оценка походки, тест импульсного движения (ТИГ) головой, Оценка нистагма) для проведения дифференциальной диагностики между головокружением центрального и периферического генеза; анализ современных терапевтических комплексов дифференцированной терапии острого приступа головокружения.

**Материалы и методы:** обследовано 65 пациентов с острым приступом головокружения в возрасте от 18 до 75 лет (53±6,7 лет). Все пациенты осматривались неврологом согласно стандартному общепринятому протоколу, а также в соответствии с алгоритмом ВЕРТИГО. В случае подозрения на наличие у пациента признаков центрального головокружения выполнялось нейровизуализационное исследование. Производилась оценка диагностической точности, чувствительности и специфичности алгоритма ВЕРТИГО, вычислялась его положительная и отрицательная прогностическая значимость.

**Результаты.** Чувствительность алгоритма ВЕРТИГО для диагностики центрального головокружения оказалась равной 100% (95% CI: 78,2-100%), специфичность – 94,0% (95% CI: 83,5-98,8%), прогностическая ценность положительного результата – 83,3% (95% CI: 58,6-96,4%); прогностическая ценность отрицательного результата – 100% (95% CI: 92,5-100%). Каппа Коэна, рассчитанная по результатам окончательного диагноза, оказалась равной 0,88. Дифференцированная терапия пациентов с острым головокружением должна проводиться в соответствии с существующими рекомендациями и включать использование мультимодальных фармакологических препаратов (например, кавинтон комфорте) для восстановления вестибулярного контроля путем стимуляции нейропластичности.

**Обсуждение:** использование алгоритма ВЕРТИГО позволяет значительно повысить эффективность клинической дифференциальной диагностики центрального и периферического головокружения. Простота выполнения методики позволяет использовать ее непосредственно в условиях приемного покоя стационара; а знание основных терапевтических комплексов дифференцированной терапии острого головокружения позволит значительно улучшить результаты восстановления статодинамической функции у данной категории больных.

## ИНДУКЦИЯ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ СТАТОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Самарцев И.Н.<sup>1</sup>, Живолупов С.А.<sup>1</sup>, Яковлев Е.В.<sup>2</sup>, Бутакова Ю.С.<sup>3</sup>, Бодрова Т.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ВМедА им. С.М. Кирова, <sup>2</sup>МЦ ОАО «Адмиралтейские верфи», Санкт-Петербург,

<sup>3</sup>Новодвинская центральная городская больница, г. Новодвинск

Головокружение – один из наиболее трудно трактуемых в клинической практике симптомов, характеризующийся пациентами как ощущение падения, иллюзорного вращения предметов перед глазами (т.н. системное головокружение или вертиго), нарушение пространственной ориентации, неустойчивость, “туман” в голове (несистемное головокружение). При этом в группе больных, которые наблюдаются с диагнозом “дисциркуляторная энцефалопатия”, жалоба на головокружение наблюдается в 90% случаев и, что немаловажно, является предиктором спонтанных падений. В большинстве случаев головокружение у пациентов с ДЭ возникает вследствие прогрессирующих мультимодальных сенсорных нарушений (вестибулярных, проприоцептивных, зрительных) и пресбиостазиса – ассоциированного с возрастом угнетения центральной интеграции всех чувствительных стимулов, необходимых для поддержания равновесия.

**Цель исследования.** Анализ влияния препарата кавинтон комфорте на выраженность головокружения, а также уровень BDNF в плазме крови у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатии.

**Материалы и методы.** В 12-недельном открытом клиническом исследовании приняло участие 120 человек с диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия 2 стадии. На начальном этапе все больные были рандомизированы в две группы. В 1-ой группе (n=60) пациентам назначался винпоцетин и вестибулярная гимнастика, во 2-ой группе (n=60) только вестибулярная гимнастика. Эффективность лечения оценивалась с помощью специальных клинических шкал (ВАШ-Г, DHI, DAI). Кроме того, анализировали концентрацию BDNF в плазме крови до начала терапии и после ее завершения.

**Результаты.** Применение винпоцетина усиливает экспрессию BDNF более чем в 2 раза ( $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными и контрольной группой), а также уменьшает выраженность головокружения, улучшает двигательную активность больных и повышает их комплаентность к лечению.

**Обсуждение.** У пациентов, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией, имеет место мозаичное поражение всех систем, регулирующих координацию движений, которые возникают, с одной стороны, за счет возрастных дегенеративных изменений, а с другой стороны, вследствие микроциркуляторных нарушений, вызывающих гипоперфузию и ишемию в стратегически важных зонах головного мозга. Результаты нашего исследования демонстрируют, что назначение комбинации фармакологического лечения (винпоцетин) и упражнений вестибулярной реабилитации пациентам с дисциркуляторной энцефалопатией, которых беспокоит головокружение, является крайне важным, поскольку способствует уменьшению выраженности статических нарушений и снижению риска падений. Использование подобной комбинации позволяет добиться значимого улучшения качества жизни больных и комплаентности к терапии в короткие сроки. Данный эффект реализуется посредством индукции нейропластических процессов в головном мозге, в частности, за счет стимуляции экспрессии BDNF.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТРЫХ ПРИСТУПОВ НАРУШЕНИЯ РАВНОВЕСИЯ В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Самарцев И.Н.<sup>1</sup>, Живолупов С.А.<sup>1</sup>, Яковлев Е.В.<sup>2</sup>, Бутакова Ю.С.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ВМедА им. С.М. Кирова, <sup>2</sup>МЦ ОАО «Адмиралтейские верфи», Санкт-Петербург,

<sup>3</sup>Новодвинская центральная городская больница, г. Новодвинск

Одной из наиболее частых жалоб, заставляющих пациентов обращаться за неотложной медицинской помощью, является головокружение – нарушение пространственной ориентации организма в виде неправильного осознания положения собственного тела или иллюзии движения. Опыт работы нашего центра головокружения при клинике нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова свидетельствует о том, что около 40% случаев системного головокружения имеют в своей основе прогностически благоприятные причины, такие как доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) или вестибулярный нейронит (ВН). В то же самое время, у всех пациентов с вертиго необходимо исключать жизнеугрожающее состояние – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

**Цель исследования:** анализ эпидемиологии острого головокружения в гетерогенной популяции больных.

**Материалы и методы.** В период 2015-2016 гг. нами было обследовано 65 пациентов с острым приступом головокружения в возрасте от 18 до 75 лет ( $53 \pm 6,7$  лет). Критериями исключения из исследования были: психогенное головокружение (в том числе в рамках тревожного, фобического расстройства (F40, F41.1), депрессии (F32)), состояния, затрудняющие общение с пациентом и проведение клинических тестов (деменция, значительная выраженность вегетативных проявлений, ассоциированных с головокружением), нежелание пациентов участвовать в исследовании. В случае подозрения на наличие у пациента центрального головокружения выполнялось нейровизуализационное исследование (КТ или МРТ головы).

**Результаты.** Среди 65 пациентов, включенных в исследование у 23,1% пациентов ( $n=15$ ) было диагностировано головокружение центрального генеза, из них острое нарушение мозгового кровообращения в 80,0% случаев ( $n=12$ ), обострение рассеянного склероза – 13,3% ( $n=2$ ) и опухоль головного мозга – 6,7% ( $n=1$ ). В подавляющем большинстве случаев у обследованных нами больных ( $n=50$ , 76,9%) острый приступ головокружения был связан с вестибулярными причинами: ДППГ, ВН – 80,0% ( $n=40$ ) и 20,0% ( $n=10$ ), соответственно.

**Обсуждение.** Наиболее частой причиной острого головокружения в гетерогенной популяции больных являются периферические вестибулярные нарушения (76,9 в нашем исследовании %), среди которых превалирует ДППГ. В то же самое время у значительной части больных (23,1%) необходимо исключать центральный генез статических нарушений, в том числе острое нарушение мозгового кровообращения.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ СРЕДНЕЙ ДИФFUЗИВНОСТИ СЕРОГО ВЕЩЕСТВА У ПАЦИЕНТОВ С СОСУДИСТЫМ ПАРКИНСОНИЗМОМ

Сандалов С.А., Буряк А.Б., Юрин А.А., Литвиненко И.В., Труфанов А.Г.

ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Введение:** в патогенетическом плане сосудистый паркинсонизм значительно отличается от других форм вторичного паркинсонизма. В отличие от нейродегенеративного процесса, свойственного другим формам паркин-

сонизма, хроническая ишемия подкорковых структур головного мозга при сосудистом паркинсонизме приводит к формированию аксональной дисфункции, гибели олигодендроцитов, глиозу, периваскулярному отеку, лакунарным инфарктам. Показатель средней диффузивности, получаемый при проведении диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии, позволяет провести прижизненную оценку целостности структуры нейронов головного мозга, их отростков, косвенно проанализировать их функционирование.

**Цель исследования:** оценить изменения показателя средней диффузивности серого вещества головного мозга у пациентов с диагнозом сосудистый паркинсонизм путем проведения диффузионно-тензорной МРТ, установить взаимосвязь полученных результатов с развитием клинической картины заболевания.

**Материалы и методы:** обследовались пациенты с верифицированным диагнозом сосудистый паркинсонизм. В качестве группы сравнения выступали пациенты с верифицированным диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии I стадии. Всем пациентам выполнялась диффузионно-тензорная МРТ с целью анализа показателя средней диффузивности в исследуемых зонах головного мозга. Все пациенты, включенные в исследование, были правшами.

**Результаты и обсуждение:** полученные данные позволяют отметить статистически значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение средней диффузивности у пациентов с сосудистым паркинсонизмом на уровне правого 2,25945 [1,93815; 2,55915] и левого 2,77409 [2,40829; 3,07961] хвостатого ядра (на 83,1% 1,23376 [1,17479; 1,58141] и 32,3% 2,09725 [1,88894; 2,37492] соответственно группы сравнения), левого 1,999 [1,75619; 2,19718] и правого 2,66723 [1,94502; 3,227875] гиппокампа (на 52,3% 1,31242 [1,30407; 1,41544] и на 80,9% 1,47437 [1,42492; 1,59947] соответственно), области правого красного ядра 1,73497 [1,26133; 2,21494] (на 80,4% 0,961338 [0,91402; 1,06331]), правого полосатого тела 1,69665 [1,44043; 1,70704] (на 68,0% 1,00956 [0,966422; 1,17116]), левого прилежащего ядра 1,39186 [1,30022; 1,67257] (на 60,3% 0,868178 [0,85956; 0,975554]), заднем сегменте латеральной борозды правой островковой доли 1,59418 [1,29213; 1,83897] (на 53,8% 1,03609 [0,998015; 1,18719]). Увеличение показателя средней диффузивности отмечалось в области правого 1,58998 [1,52788; 1,76506] и левого 1,83626 [1,72829; 2,32517] таламусов (на 49,9% 1,06046 [0,927203; 1,06853] и 41,2% 1,29994 [1,18915; 1,39587] соответственно), коры верхней левой затылочной борозды 1,34663 [1,08796; 1,5249828] (на 44,7% 0,930355 [0,892621; 1,09846]), коры левой нижней лобной извилины 1,59885 [1,33062; 1,77046] (на 44,0% 1,10984 [1,03692; 1,27425]).

**Заключение:** значительное увеличение показателя средней диффузивности отмечается в области базальных ганглиев, таламуса, островковой доли, коре полушарий головного мозга. Повреждение аксонов и, как следствие, увеличение показателей хаотического движения молекул воды, позволяет судить об ухудшении процессов нейрональной передачи сигнала внутри структур серого вещества. Значительная дегенерация исследуемых областей позволяет подтвердить возникновение клинических проявлений, таких как постуральная неустойчивость, акинетико-ригидный синдром, изменения эмоционально-когнитивной сферы.

## ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ФРАКЦИОННОЙ АНИЗОТРОПИИ СЕРОГО ВЕЩЕСТВА У ПАЦИЕНТОВ С СОСУДИСТЫМ ПАРКИНСОНИЗМОМ

Сандалов С.А., Буряк А.Б., Юрин А.А., Литвиненко И.В., Труфанов А.Г.

*ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург*

**Введение:** согласно статистическим данным сосудистый паркинсонизм составляет 6-8% от всех случаев паркинсонизма. Различные по своему этиологическому фактору патологии церебральных сосудов, в первую очередь артериол, приводят к запуску ишемических процессов в подкорковых структурах (базальные ганглии, кора мозжечка, таламус), клетках коры головного мозга. Показатель фракционной анизотропии, получаемый при выполнении диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии, является качественным показателем, определяющим степень сохранности нервных клеток, аксональных проводников, входящих в состав серого вещества головного мозга, позволяет судить о степени дегенерации нервных клеток, редукции передачи нервной импульсации.

**Цель исследования:** оценить изменения показателя фракционной анизотропии серого вещества головного мозга у пациентов с диагнозом сосудистый паркинсонизм путем проведения диффузионно-тензорной МРТ, установить взаимосвязь полученных результатов с развитием клинической картины заболевания.

**Материалы и методы:** обследовались пациенты с верифицированным диагнозом сосудистый паркинсонизм. В качестве группы сравнения выступали пациенты с верифицированным диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии I стадии. Всем пациентам выполнялась диффузионно-тензорная МРТ с целью анализа показателя фракционной анизотропии в исследуемых зонах головного мозга. Все пациенты, включенные в исследование, были правшами.

**Результаты и обсуждение:** полученные данные позволяют отметить статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение фракционной анизотропии у пациентов с сосудистым паркинсонизмом на уровне правого 0,219368 [0,205433; 0,23753] и левого 0,235827 [0,214567; 0,24748] таламуса (на 26,7% 0,299333 [0,264807; 0,301617] и 20,9%

0,298309 [0,284346; 0,300857] соответственно группы сравнения). Среди базальных ядер обращают на себя изменения правого 0,142983 [0,125338; 0,152399] и левого 0,120429 [0,100434; 0,139567] хвостатого ядра (на 37,5% 0,228814 [0,210336; 0,243897] и на 26,3% 0,163493 [0,143574; 0,164751] соответственно), левого прилежащего ядра 0,202532 [0,197142; 0,217178] (на 20,3% 0,254114 [0,240589; 0,266313]), правого полосатого тела 0,289015 [0,2713; 0,322605] (на 16,2% 0,345046 [0,329462; 0,350365]). Значительное снижение показателей фракционной анизотропии отмечалось в переднем сегменте латеральной борозды левой островковой доли 0,226711 [0,160055; 0,263811] (на 27,0% 0,310915 [0,278325; 0,32188]), коре левой нижней лобной извилины 0,164736 [0,153203; 0,188984] (на 24,8% 0,219315 [0,199089; 0,229273]).

**Заключение:** изменения показателя фракционной анизотропии в сером веществе у пациентов с сосудистым паркинсонизмом преимущественно затрагивает область хвостатых ядер, таламуса, полосатого тела, островковой доли, коры нижней лобной извилины. Уменьшение показателя фракционной анизотропии свидетельствует о повреждении отростков нейронов серого вещества, ухудшение «направленности» проведения нервного импульса, следовательно, и нарушении межнейрональной синаптической передачи. Уменьшение фракционной анизотропии в исследуемых областях головного мозга отражает выраженность части клинических проявлений при сосудистом паркинсонизме, таких как постуральная неустойчивость, акинетико-ригидный синдром, изменение эмоциональной и когнитивной сфер.

## КОГНИТИВНЫЙ ДЕФИЦИТ И КОНЦЕНТРАЦИЯ АЛЬФА-СИНУКЛЕИНА В CD45+ КЛЕТКАХ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА И ДЕМЕНЦИЕЙ С ТЕЛЬЦАМИ ЛЕВИ

Сенкевич К.А.<sup>1,2,3</sup>, Бельцева Ю.А.<sup>4</sup>, Милюхина И.В.<sup>1,2</sup>, Николаев М.А.<sup>2,3</sup>, Емельянов А.К.<sup>1,2,3</sup>,  
Грачева Е.В.<sup>2</sup>, Копытова А.Э.<sup>3</sup>, Дорофейкова М.В.<sup>4</sup>, Залуцкая Н.М.<sup>4</sup>, Пчелина С.Н.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, <sup>2</sup> ИЭМ,

<sup>3</sup> Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова, Гатчина,

НИЦ «Курчатовский институт», г. Гатчина, <sup>4</sup> НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург

**Введение.** Развитие как Болезни Паркинсона (БП), так и деменции с тельцами Леви (ДТЛ) обусловлено агрегацией альфа-синуклеина, что позволяет относить данные заболевания к синуклеопатиям. Клиническая симптоматика данных нейродегенеративных заболеваний схожа. Критерием постановки диагноза ДТЛ является развитие деменции до развития моторных симптомов или в течение первых двух лет с начала их развития. По сравнению с пациентами с БП, у пациентов с ДТЛ агрегаты альфа-синуклеина выявляются преимущественно в корковых структурах. Причина отличий в патогенезе заболеваний до сих пор не ясна.

**Цель исследования.** Оценить корреляцию выраженности когнитивного дефицита с уровнем альфа-синуклеина в CD45+ клетках крови у пациентов с БП и ДТЛ.

**Материалы и методы.** Набор пациентов проводился в клинике Института Экспериментальной медицины, ПСПбГМУ им. ак. Павлова и НИПНИ им. В.М. Бехтерева. В исследование было включено 23 пациента с БП и 21 пациент с ДТЛ. Выделение CD45+ клеток проводилось методом магнитного сортирования в градиенте фикола. Концентрация альфа-синуклеина была оценена методом ИФА (Human Alpha-Synuclein ELISA kit (Analytik Jena, Germany)). Осмотр пациентов проводился с использованием стандартизированных шкал для оценки когнитивных функций (MMSE, FAB, тест рисования часов).

**Результаты.** Нами проведена оценка когнитивных функций у пациентов с БП и ДТЛ. При сравнении результатов когнитивного тестирования выявлено, что у пациентов с ДТЛ, показатели по шкалам MMSE, FAB, тест рисования часов были статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с БП ( $p < 0,0001$ ). Концентрация общего альфа-синуклеина, измеренная в CD 45+ клетках крови была выше у пациентов с ДТЛ ( $p = 0,046$ ) по сравнению с БП. Нами не было обнаружено корреляции между концентрацией альфа-синуклеина в CD 45+ клетках и баллами по шкалам, оценивающим когнитивные функции, как у пациентов с БП, так и с ДТЛ.

**Обсуждение.** Мы не нашли корреляции между шкалами, оценивающими когнитивные функции и концентрацией альфа-синуклеина в CD45+ клетках как у пациентов с БП, так и с ДТЛ. Однако, по нашим данным, у пациентов с ДТЛ концентрация альфа-синуклеина в CD45+ клетках выше. Данные результаты позволяют говорить о различии в метаболизме альфа-синуклеина при двух синуклеопатиях.

*Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ 18-315-00387 мол\_а*

## ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЁЛЫМ ИНСУЛЬТОМ В УСЛОВИЯХ НЕЙРОРЕАНИМАЦИОННОГО ОТДЕЛЕНИЯ

Сергеев Д.В., Лунёва И.Е., Проказова П.Р., Ануфриев П.Л.,  
Рябинкина Ю.В., Пирадов М.А.

*Научный центр неврологии, Москва*

**Введение.** Исход тяжёлого инсульта у пациентов, нуждающихся в лечении в отделении нейрореанимации, зависит от ряда факторов, в т.ч. нозокомиальных инфекций, роль влияния которых на течение заболевания недостаточно изучена.

**Цель исследования.** Изучение структуры инфекционных осложнений (ИО) при тяжёлом инсульте, требующем пребывания в отделении реанимации, и их влияния на исход заболевания.

**Материалы и методы.** Проспективный сбор данных пациентов ОРИТ Научного центра неврологии (2012-2017 гг.).

**Результаты.** Получены сведения о 58 пациентах с инсультом, находившихся в ОРИТ с 2012 по 2017 гг. Из них большую часть (66%) приходилась на пациентов с ишемическим инсультом (пациенты не получали тромболитическую терапию).

Инфекционные осложнения были зарегистрированы у 64% пациентов. В большинстве случаев они представляли собой пневмонию (59% от общего количества пациентов), реже встречались инфекции мочевыводящих путей (ИМП; 31%), катетер-ассоциированные инфекции кровотока (КАИК; 22%) и синусит (16%).

Изолированно инфекционные осложнения (как правило, пневмония, реже – ИМП и синусит) встречались в 26% случаев, в то время как у 38% пациентов отмечалось сочетание 2 и более инфекций (так, все 4 вида инфекционных осложнений были выявлены у 7% пациентов).

Факторами риска для развития инфекционных осложнений были мужской пол и проведение инвазивных процедур. Пациентам с ИО чаще требовалась ИВЛ (в 84% случаев в сравнении с 48%). Нозокомиальные инфекции чаще сопровождалась другими осложнениями, в частности, тромбозом глубоких вен конечностей.

Вентилятор-ассоциированная пневмония развилась у 61% пациентов, которым требовалась ИВЛ. ИМП была выявлена у 31% пациентов с инсультом. Практически во всех случаях она ассоциировалась с наличием уретрального катетера. В то же время, избежать развития ИМП удалось у половины катетеризированных больных. КАИК встречались с частотой, составляющей 22% у пациентов с острым инсультом. Синусит у пациентов с ОНМК был зарегистрирован с частотой 16% и во всех случаях был связан с проведением ИВЛ.

Установлена отчётливая взаимосвязь между отягощённостью пациента сопутствующей инфекционной патологией и длительностью его пребывания в ОРИТ (10,0 суток без ИО и 42,0 суток при наличии как минимум одного ИО;  $p < 0,05$ ), а также длительностью ИВЛ (8,0 суток и 35,0 суток, соответственно;  $p < 0,05$ ). Наличие ВАП приводило к существенному удлинению ИВЛ – до 48,0 суток в сравнении с 22,0 сутками у пациентов с пневмонией, не связанной с ИВЛ ( $p < 0,05$ ). Летальность среди пациентов с инфекционными осложнениями и без них значительно не различалась (16,2% в сравнении с 14,2%, соответственно;  $p = 0,5$ ).

**Заключение.** Более чем у половины пациентов с инсультом, нуждающихся в лечении в ОРИТ, развивается как минимум одно инфекционное осложнение, что сопровождается более длительным пребыванием в отделении реанимации и потребностью в более длительной ИВЛ.

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА, ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТОВ И ЭНЦЕФАЛИТОВ У ДЕТЕЙ

Скрипченко Е.Ю., Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Суровцева А.В., Мурина Е.А.,  
Железникова Г.Ф., Алексеева Л.А., Карев В.Е.

*ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург*

Взаимосвязь инфекционного и аутоиммунного механизмов патогенеза воспалительно-демиелинизирующих заболеваний ЦНС определяется мимикрией и персистенцией ряда возбудителей в клетках нервной системы, эндотелии сосудов и иммунокомпетентных клетках крови. Известно, что инфекционные агенты могут выявляться в ЦСЖ, как при энцефалитах (ЭФ), так и при других заболеваниях ЦНС: рассеянном склерозе (РС) и диссеминированных энцефаломиелитах (ДЭМ), традиционно считающихся аутоиммунными.

**Цель исследования:** выявить клинико-лабораторные параметры дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей.



**Материалы и методы.** Под наблюдением находились дети с ЭФ (n=52), ДЭМ (n=46) и РС (n=40) в возрасте от 1 мес. до 17 лет. Всем пациентам проводилось МРТ головного и спинного мозга. Лабораторная диагностика включала исследование на следующие возбудители: вирусы герпеса 1,2,3,4,5,6 типов, энтеровирусы (ЭВ), вирус клещевого энцефалита (КЭ), парвовирус В19, а также боррелий бургдорфери, хламидии и микоплазмы методами ПЦР, ИФА, иммуноцитохимии. В отдельных случаях выполнялся иммуноблот и исследовалась avidность IgG. В ЦСЖ определялся уровень основного белка миеллина (ОБМ), в крови и ЦСЖ – синтез IgG методом изоэлектрофокусирования, в крови – аутоантитела М и G к ОБМ, D- димер и циркулирующие эндотелиоциты.

**Результаты и обсуждение.** Средний возраст пациентов с ЭФ был достоверно младше (4,2±1,5), чем с ДЭМ (9,7±1,1) и РС (13,5±1,9 лет). Клиническая картина ЭФ характеризовалась высокой частотой нарушений уровня сознания (86,5%) и эпилептических приступов (76,9%), которые реже встречались при ДЭМ и не наблюдались при РС. Тогда как, ретробульбарный неврит достоверно чаще встречался при РС (40%), чем при ДЭМ и отсутствовал при ЭФ. Инфекционные агенты выявлялись при ЭФ в 88,4%, при ДЭМ – в 84,7%, а при РС – в 45% случаев. При ЭФ вирус варицелла- зостер (ВВЗ), ЭВ и вирус КЭ составили ~63% всех подтвержденных случаев. При ДЭМ кроме ВВЗ также доминировали по частоте вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) и *V.burgdorferi s.l.*, а при РС – ВЭБ, который более чем в 2/3 случаев определялся вместе с вирусом герпеса 6 типа. Совокупность клинико-эпидемиологических и лабораторных данных свидетельствовали, что ЭФ у детей ~ в 2/3 случаев развивались у детей при первичных генерализованных инфекциях, таких как ветряная оспа, КЭ и др. Тогда как ДЭМ и, особенно, РС при реактивации персистирующей инфекции или был связан с хронической инфекцией. ЭФ отличались более высокими показателями плеоцитоза в ЦСЖ и D- димера в сыворотке крови, по сравнению с ДЭМ, а также наличием нормального содержания ОБМ в 87% случаев и поликлональной продукцией IgG в крови и ЦСЖ более чем в S случаев. У пациентов с РС в ЦСЖ определялись олигоклональные полосы IgG в 80% случаев, а в крови максимально высокие показатели аутоантител IgG к миелиновому белку, по сравнению с другими группами. При ДЭМ в 1/2 случаев выявлялись олигоклональные полосы IgG в крови больше, чем в ЦСЖ, а содержание аутоантител к ОБМ имело достоверно более низкий уровень, чем при РС. Известно, что международные критерии диагностики РС и ДЭМ по-прежнему не включают исследование на инфекции, и даже при ЭФ выделена группа аутоиммунных. Однако, полученные нами данные говорят о необходимости поиска возбудителей не только при ЭФ, но и при ДЭМ и РС, что должно определить этиологическую направленность терапии этих заболеваний.

**Заключение.** Таким образом, клиническая картина в сочетании с результатами лабораторных исследований ЦСЖ и крови, с обследованием на актуальные инфекции, позволяют получить важную дополнительную информацию для дифференциальной диагностики РС, ДЭМ и ЭФ у детей. Считаем, что особенности клинико-лабораторных параметров при ЭФ, ДЭМ и РС тесно взаимосвязаны с течением инфекционного процесса (острого или хронического, впервые возникшего или реактивированного).

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИИ У ПОДРОСТКОВ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Снегова Е.В., Леденцова Д.В., Соснина И.Б.

*Консультативно-диагностический центр для детей, Санкт-Петербург*

По литературным данным при фокальной форме эпилепсии эпилептические приступы обусловлены ограниченной и четко локализованной зоной повышенной пароксизмальной активности головного мозга, клиника которых зависит от расположения эпилептогенного очага. Фокальная эпилепсия составляет около 82% от всех эпилептических синдромов. В 75% случаев она дебютирует в детском возрасте. Диагностируется фокальная эпилепсия по клиническим данным, результатам ЭЭГ и МРТ головного мозга. Зачастую носит вторичный характер, одной из причин которой может являться фокальная корковая дисплазия. В терапии используются противоэпилептические препараты, по показаниям возможно хирургическое удаление зоны эпилептической активности. Потребность в новых противоэпилептических препаратах сохраняется до сих пор, поскольку клиническая эффективность, переносимость, токсичность или фармакокинетические свойства существующих препаратов не могут считаться удовлетворительными. Лакосамид селективно усиливает инактивацию вольтаж-зависимых натриевых каналов, стабилизируя гипервозбудимые оболочки нейронов, зарегистрирован в качестве терапии для лечения парциальных эпилептических припадков с наличием или отсутствием вторичной генерализации у пациентов с эпилепсией в возрасте 16 лет и старше.

В СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей» обратился юноша 2001 г.р (17 лет) с жалобами на повторные вторичногенерализованные судорожные приступы с постприступной амнезией. Из анамнеза болезни известно, что с января 2018 отмечалось около 12 приступов, сначала только во время ночного сна, затем во время дневного сна и во время бодрствования. Приступы возникали ночью при засыпании, при пробуждении утром – потеря сознания, стон, хрип, напряжение конечностей, внутренней ротацией правой руки, с последующими генерализованными клоническими подергиваниями в течение 2-3 минут, затем длительный постприступный сон и

амнезия, без мочеиспускания. Анамнез жизни: мальчик от вторых срочных родов, вес при рождении 3650, рост 51. При рождении отмечалась гипербилирубинемия в течение 2 месяцев, для купирования которой проводилась фототерапия. В дальнейшем рос и развивался по возрасту. В настоящее время мальчик учится в школе Ж. Алферова, победитель олимпиад по физике и математике. Пациент неоднократно госпитализировался в стационары города. При осмотре очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Проведенно МРТ головного мозга – в переднем бедре левой внутренней капсулы позади головки правого хвостатого ядра расположена группа щелевидных кист, на уровне полюса лобного рога левого бокового желудочка небольшие очаги глиоза длиной до 18×8×16 мм (фокальная корковая дисплазия левой лобной доли). ПЭТ КТ головного мозга 07.08.2018 – умеренное симметричное снижение метаболизма глюкозы (18F-ФДГ) в медиальных отделах височных долей. При проведении рутинных ЭЭГ-исследований патологии не выявлено. На ВидеоЭЭГ мониторинге дневного сна регистрируются умеренные диффузные изменения БЭА, региональные изменения по лобным областям больше слева в виде редуцированных комплексов “О-МВ”, диффузных вспышек заостренных тета-волн, которые принимают более выраженный эпилептиформный характер в виде комплексов “О-МВ”, острых волн с тенденцией к диффузному распространению во вторую стадию сна. Клинически сон спокойный. Пациенту проводилась терапия Вальпроатами с ремиссией по приступам в 1 месяц, Леветирацетамом (Кеппра) с ремиссией в 3 месяца, при переводе на дженерик отмечался срыв ремиссии, что явилось причиной возврата на терапию оригинальным препаратом. Однако, с началом учебы в школе, после каникул, на фоне депривации сна вновь возник судорожный приступ. В связи с этим, к терапии был добавлен Лакосамид (Вимпат). В настоящее время отмечается ремиссия по приступам более 3 месяцев, переносимость препарата хорошая. На контрольном видеоЭЭГ-мониторинге патологической пароксизмальной активности не выявлено. Диагноз пациента по новой классификации: Структурная эпилепсия с приступами по типу билатеральных тонико-клонических с фокальным моторным дебютом и утратой сознания. Фокальная корковая дисплазия левой лобной доли.

Данный пример показывает эффективность и хорошую переносимость современных оригинальных противосудорожных препаратов при лечении фокальной эпилепсии у подростков.

## СЛУЧАЙ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ОРФАННОГО НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

**Снегова Е.В., Марченко И.А., Соснина И.Б.**

*Консультативно-диагностический центр для детей, Санкт-Петербург*

Болезнь Ниманна-Пика типа С – редкое (1:150 000 населения) прогрессирующее наследственное ауто-сомно-рецессивное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, обусловленное мутациями в гене NPC-1 или NPC-2 с мультисистемными изменениями, при котором наблюдается поражение преимущественно нервной системы, селезенки, печени и легких. В настоящее время существует специфическая субстратредуцирующая терапия для снижения прогрессирования заболевания.

В июне 2017 года в СПб ГБУЗ КДЦД к неврологу обратились родители девочки 8 лет с жалобами на прогрессирующие нарушение внимания, неусидчивость, гиперактивное поведение ребенка, быструю утомляемость, нарушение почерка, моторную неловкость, которые возникли в середине 1 класса обучения. До этого времени девочка хорошо читала, справлялась с учебной программой. К концу первого класса обучения девочка стала спотыкаться при ходьбе, падать, замедлилась речь. Из анамнеза жизни известно, что девочка от вторых срочных родов, вес при рождении 3350, рост 50см, Апгар 8/9 баллов. С рождения отмечалась гипербилирубинемия до 3 месяцев, для купирования которой применялась фототерапия. Росла и развивалась по возрасту. В возрасте 6 лет выявлена гепатоспленомегалия, в связи с чем девочка была пролечена фосфогливом. При осмотре отмечались стигмы дизэмбриогенеза, вертикальный парез зрения, при взгляде вверх компенсаторно возникали миоклонии век и запрокидывание головы назад, гипомимия, дизартрия, брадипсихия, оживление СХР, с клонусами стоп, положительный симптом Бабинского с 2 сторон, атаксия статическая и динамическая. По данным обследования выявлено умеренное повышение трансаминаз, холестерина, липопротеидов низкой плотности, по УЗИ органов брюшной полости -умеренная гепатоспленомегалия, ЭЭГ – замедление ритмики в теменно-затылочных областях, без безусловной пароксизмальной активности. МРТ головного мозга- постгипоксические изменения? задержка миелинизации? белого вещества обеих теменных долей. По индексу вероятности болезни Ниманна Пика Типа С выявлены диагностически значимые показатели, в связи с чем был определен уровень фермента лизосфингомиелина -509 и выявлено повышение его активности до 14,98 (при норме 0,15 – 3,7). Проведен частичный анализ гена NPC-1, выявлены 2 описанные ранее мутации в гетерозиготном состоянии в 20 экзоне с. 3019 C>G (p. Pro 1007 Ala) и в 22 экзоне с. 3325 delA (p. Ile 1109 Tyrfs), которые также оказались и у родителей девочки. Ребенок был направлен в Федеральное Учреждение Здравоохранения, где консилиумом подтвержден диагноз болезни Ниманна-Пика типа С и рекомендована субстратредуцирующая пожизненная терапия препаратом Миглустат. В настоящее время девочка в течение года получает специфическую терапию. Отмечается замедление прогрессирования заболевания, а по некоторым параметрам стабилизация и даже улучшение показателей (улучшились речь и походка).

Данный клинический пример показывает необходимость повышения осведомленности врачей по орфанной патологии с целью раннего выявления заболеваний, имеющих на сегодняшний день патогенетическую терапию, способствующую улучшению качества жизни пациентов, снижению инвалидизации и сохранению длительной трудоспособности.

## НЕЙРОМЕТАБОЛИЗМ МОЗГА ПРИ ДОДЕМЕНТНЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

Соколова Л.П., Шмырев В.И.

КБ №1 УДП РФ, ММУ РЕАВИЗ, Москва

**Введение.** Изучать и определять стадии патологического процесса в практической медицине необходимо для проведения более эффективной, патогенетически обоснованной терапии.

**Цель исследования:** определить предположительный порядок чередования универсальных стадий диффузных изменений головного мозга при формировании додементных когнитивных расстройств (ДКР) на основании данных нейровизуализационных и нейрофункциональных методов исследования.

**Материалы и методы:** обследовано 136 пациентов с легкими и умеренными когнитивными расстройствами в возрасте от 20 до 65 лет различного генеза. Состояние резервного функционального метаболизма мозга оценивали электрофизиологическим методом нейроэнергокартирования (НЭК), исследование проводилось на аппаратно-программном комплексе «Нейроэнергокартограф» по 12 стандартным отведениям всем 136 пациентам. Основной метаболизм мозга методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) обследован у 35 пациентов с ДКР. ПЭТ проводилась на томографе ECAT EXACT 47 фирмы «Сименс» с радиофармпрепаратом 18F-ФДГ в дозе 150-220 МБк. Для оценки перфузии головного мозга проводилась однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) на двухдетекторной гамма-камере ECAM фирмы Siemens.

**Результаты и их обсуждение.** На первой стадии регистрируется так называемый рабочий, функциональный гиперметаболизм (по аналогии с рабочей гиперемией). Затем при сохранении повреждающего воздействия, основной метаболизм истощается и активизируется резервный метаболизм (анаэробный катаболизм глюкозы, катаболизм кетоновых тел, аминокислот), регистрируемый методом НЭК. На данной стадии мы определяем нормальные показатели метаболизма по ПЭТ и усиление метаболизма по данным НЭК. Далее, в ответ на сохраняющееся повышение метаболических процессов, диффузно повышается перфузия головного мозга. На этой стадии по данным ПЭТ – нормальные показатели метаболизма, по данным НЭК – повышение резервного метаболизма, по данным ОФЭКТ – диффузное повышение перфузии головного мозга. Следующим этапом, согласно теории развития стресса (патологии) по Г. Селье и согласно нашим наблюдениям, формируется истощение резервного метаболизма, депрессия адаптивных реакций. При инструментальном исследовании на данной стадии будет определяться снижение резервного метаболизма, снижение уровня постоянных потенциалов, смещение кислотно-щелочного равновесия на границе гемато-энцефалического барьера в сторону алкалоза по данным НЭК. На данном этапе возможно и рефлекторное снижение перфузии мозга (рефлекторная гипоперфузия), регистрируемое методом ОФЭКТ.

**Заключение.** Изменения головного мозга при формировании когнитивного снижения проходят определенные стадии, согласно общебиологическим законам. Функциональные изменения метаболизма и перфузии мозга, при отсутствии их коррекции, неминуемо переходят в морфологическую стадию повреждения мозга.

## ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ В ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА СОННЫХ АРТЕРИЙ

Стулин И.Д.<sup>1</sup>, Бойцов С.А.<sup>2</sup>, Бузиашвили Ю.И.<sup>3</sup>, Васильев А.Ю.<sup>1</sup>, Лежнев Д.А.<sup>1</sup>,  
Гусев Е.И.<sup>4</sup>, Мартынов М.Ю.<sup>4</sup>, Бочкарева Е.В.<sup>5</sup>, Джувалыков П.Г.<sup>6</sup>, Шамалов Н.А.<sup>4</sup>,  
Садиков П.В., Солонский Д.С.<sup>1</sup>, Труханов С.А.<sup>1</sup>, Лысейко Н.В.<sup>1</sup>, Лочан Н.В.<sup>1</sup>,  
Мацкеплишвили М.Т.<sup>1</sup>, Лебедева А.В.<sup>4</sup>, Знайко Г.Г.<sup>7</sup>, Гусев А.П.<sup>7</sup>

<sup>1</sup>МГМСУ им. А.И. Евдокимова, <sup>2</sup>НМИЦ кардиологии, <sup>3</sup>НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева,

<sup>4</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова, <sup>5</sup>НМИЦ профилактической медицины, Москва

<sup>6</sup>Министерство здравоохранения Астраханской области, Астрахань

<sup>7</sup>Институт электронных управляющих машин им. С.С. Брука, Москва

**Введение.** В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной летальности. Доля инфаркта миокарда и инсульта среди причин смерти во всем мире по статистике ВОЗ превышает 26%. Также известно, что до определенного момента атеросклероз церебральных и коронарных сосудов может

протекать субклинически. Золотым стандартом диагностики атеросклероза сонных артерий (СА) считается дуплексное сканирование, однако, из-за невысокой пропускной способности метода актуальной проблемой является выделение «группы риска» пациентов, которым необходимо это исследование для подтверждения или исключения патологического процесса. С другой стороны, результаты целого ряда рутинных диагностических методов, способных выявить атерокальцинаты, практически не используются.

**Целью данного исследования** был поиск путей совершенствования первичной диагностики атеросклероза СА.

**Материалы и методы:** 468 пациентам городских больниц Москвы (160 из них без «неврологического» анамнеза и симптомов) проведен осмотр, пальпация, аускультация стетоскопом с воронкообразной головкой проекции СА, глазниц, подключичных и бедренных артерий, оценка рентгеноспондилограмм шейного отдела с выявлением теней атерокальцинатов в проекции сосудов. Ретроспективно проанализировано 200 ортопантомограмм, 200 конусно-лучевых томограмм, назначенных по показаниям стоматологов. Цифровая флюорография легких с одновременной оценкой мягких тканей шеи с использованием авторской компьютерной программы выполнена 886 пациентам поликлиник (основной целью назначения было выявление туберкулеза и опухолей). Верифицирующие методы: дуплексное сканирование, мультиспиральная компьютерная томография.

**Результаты.** Характерные тени на рентгенограммах шейного отдела позвоночника найдены у 31% пациентов неврологического отделения и почти у 15% больных ЛОР и терапевтических отделений без неврологической симптоматики. При ортопанаромографии атерокальциноз выявлялся на 6% снимков. Анализ цифровых флюорограмм показал наличие затемнений в проекции сосудистого пучка на 12,2% всех проанализированных снимков. Практически все случаи были подтверждены, лишь у 6 пациентов кальцинаты локализовались не в артериях.

**Заключение.** В России ежегодно выполняется несколько миллионов флюорограмм, десятки тысяч рентгеноспондилограмм и ортопантомограмм. Более тщательный анализ результатов этих исследований и направление выявленных пациентов на ангиологическое обследование позволит значительно улучшить выявление малосимптомного атеросклероза. Реализуемый пилотный проект, охвативший более 300 тысяч человек в Астраханской области, подтверждает эти тезисы.

## ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ВЕНОЗНАЯ ДИСГЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Стулин И.Д., Селезнев Ф.А., Труханов С.А., Коваленко Г.А., Лысейко Н.В.,  
Лочан Н.В., Мацкеплишвили М.Т., Сафонова А.Г.

*МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва*

**Введение.** При изучении нарушений кровообращения головного мозга долгое время явный приоритет отдавался артериальному звену. Эта ситуация стала изменяться лишь в последние годы. Накопленный опыт позволяет предполагать важную роль венозных нарушений в развитии сосудистых заболеваний головного мозга, при этом важно учитывать системность поражения вен. Более того, сочетанность венозной недостаточности нужно принимать во внимание не только при цереброваскулярном поражении, но и при лечении патологии других локализаций.

**Цель.** Клинико-инструментальная оценка выраженности церебральной венозной дисциркуляции у пациентов во время и после операции по удалению большой подкожной вены бедра, проведенной в связи появлением трофических язв.

**Материалы и методы.** Обследовано 12 пациентов в периоперационном периоде (средний возраст  $57,7 \pm 17,3$  года), из них 8 женщин и 4 мужчин. В предоперационном периоде проведен тщательный клинический осмотр с особым вниманием к возможным признакам венозной патологии различных локализаций. Инструментальное обследование осуществлялось тотчас по пробуждении, в горизонтальном положении. Всем больным осуществлялась УЗДГ, ТКД с оценкой кровотока по вне- и внутричерепным сегментам сонных и позвоночных артерий, глазничным артериям и венам, яремным венам; при возможности регистрировался сигнал от вены Розенталя и позвоночных сплетений; выполнялась офтальмоскопия.

**Результаты.** Пациенты предъявляли жалобы на чувство тяжести в нижних конечностях (12 пациентов), общую слабость (10 пациентов), быструю утомляемость (7 пациентов), метеозависимость (10 пациентов), головные боли распирающего характера (6 пациентов). У 2 пациентов варикозная болезнь нижних конечностей и/или геморрой отмечались у ближайших родственников. При осмотре у 6 больных отмечалось в разных сочетаниях: усиление венозного рисунка, как в области головы, так и на конечностях, телеангиоэктазии на коже лица и шеи, рук и ног, отеки и/или гиперпигментация в области лодыжек, язвы медиальной поверхности стопы, установочный горизонтальный нистагм, гипестезия в области I ветви тройничного нерва, асимметрия рефлексов, неуверенность при координационных пробах.

У всех пациентов в раннем послеоперационном периоде отмечалось нарастание общей слабости, астенизации, у 4 – снижение фона настроения. В это время регистрировалось увеличение скорости по венам Розенталя

и Галена ( $c 15,1 \pm 5,5$  до  $34,1 \pm 4,9$  см/сек) с появлением псевдопульсации; при офтальмоскопии спонтанная пульсация вен сетчатки нарастала с незначительной (0) до выраженной (4+). У 1 пациентки в середине дня после операции на фоне вертикализации развилась транзиторная ишемическая атака.

При повторном осмотре перед выпиской из стационара отмечался регресс общемозговой симптоматики, снижение скорости кровотока по венозным сосудам практически до предоперационных значений, уменьшалась выраженность пульсации по венам сетчатки.

**Выводы.** Лечение коморбидных состояний у пациентов с указанием на системную патологию венозных сосудов требуют более пристального внимания, в особенности в случае системных лечебных вмешательств. Рационально включение в план ведения таких больных препаратов антиоксидантного и флеботропного действия.

## АЛЕКСАНДР ГЕОРГИЕВИЧ ГЛАУРОВ – ВЫДАЮЩИЙСЯ НЕВРОЛОГ КРЫМА

Сухарева И.А.

*КФУ им. В.И. Вернадского, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь*

**Введение.** Становление и развитие неврологической службы в Крыму началось в 30-е годы, и связано было с организацией кафедры нервных болезней, основанной в 1931 году. Основоположником Крымской неврологической школы по праву можно считать известного ученого, профессора Николая Николаевича Пятницкого (1888 – 1958 гг.). Расцвет неврологической школы Крыма связан с именем профессора А.Г. Глаурова, который заведовал кафедрой неврологии и нейрохирургии в Крымском медицинском институте (1966-1998).

**Цель исследования:** оценить вклад профессора А.Г. Глаурова в становление неврологической школы в Крыму.

**Материалы и методы.** Проведен анализ научно-публицистических работ, архивных документов.

**Результаты исследования.** А.Г. Глауров окончил Крымский медицинский институт в 1949 году. Научно-исследовательская деятельность Александра Георгиевича была направлена преимущественно на изучение заболеваний периферической нервной системы и цереброваскулярной патологии. Работы по первой из этих проблем посвящены оценке значения вертеброгенных факторов в возникновении радикулярных синдромов, изучению этиологии и анализу клинических проявлений полинейропатий. Показано, что вегетативно-сосудистые нарушения при этой патологии обычно носят не только местный, но и генерализованный характер и связаны с вовлечением в ирритативный процесс как сегментарного, так и надсегментарного уровней вегетативной нервной системы. Доказана при этом необходимость включения в общий терапевтический комплекс методов, направленных на коррекцию этих расстройств в зависимости от характера и степени выраженности. В области сосудистой патологии его внимание привлекает её проявления и поражение нервной системы при низком артериальном давлении. Эти данные были обобщены в докторской диссертации ученого «Материалы в неврологической клинике и лечение первичной артериальной гипотонии» (1965 г.). Дальнейшие работы были посвящены изучению ранних доинсультных форм цереброваскулярной патологии. А.Г. Глауровым было написано более 150 работ, в числе которых 4 монографии. Под его руководством выполнено 20 диссертаций отечественных и зарубежных специалистов. А.Г. Глауров был прекрасным организатором здравоохранения. Об этом свидетельствует, в частности, тот факт, что клиническая база руководимой им кафедры расширилась с 140 до 500 коек, и были открыты первое на Украине нейро-сосудистое отделение, детское неврологическое отделение, создана специализированная неврологическая бригада скорой помощи. А.Г. Глауров был инициатором новых организационных форм работы кафедры и клиники с органами здравоохранения. Так, в 1970 г. родилась и практикуется все последующие годы новая форма работы – ежемесячные плановые обходы заведующего кафедрой на периферии с подробным разбором качества диагностики и лечения больных. Обходы эти стали своеобразной школой усовершенствования кадров, позволили унифицировать методики и организационные формы, поднять уровень специализированной помощи в регионе.

**Заключение.** А.Г. Глауров был великолепным врачом, его тончайшие клинические разборы и консультации были прекрасной школой для учеников. А.Г. Глауров был блестящим ученым-невропатологом, который оставил большой след в медицине.

## ПРОСТРАНСТВА ВИРХОВА-РОБИНА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ: ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Цороев М.А.

*Назрановская городская больница, г. Назрань*

**Введение.** Вирхова-Робина пространства (синоним: Робена-Вирхова пространства, Гиса-Робена периваскулярные пространства, *spatia perivascularia*, вокругсосудистые пространства, интраадвентициальные пространства) представляют собой щелевидные пространства в окружности сосудов головного и спинного мозга, прослеживаемые до уровня артериол.

Одной из важнейших функций ВРП является регулирование движения и дренаж церебро-спинальной жидкости. Эти пространства дренируют жидкость из тел нейронов ЦНС в шейные лимфатические узлы. Второй функцией ВРП является то, что эти пространства являются важной составной частью гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Часто продукты жизнедеятельности клеток и инородные частицы, которые в норме не проходят через ГЭБ, проникают через эндотелиоциты и фагоцитируются в ВРП. Третьей важной функцией ВРП является их участие в иммунорегуляции, так как в них содержатся иммунокомпетентные клетки.

**Результаты исследования.** На основании анализа литературных данных, было установлено, что клинические проявления различных микрополостных образований в головном мозге значительно варьируют: одни авторы считают, что выявление на МРТ периваскулярных пространств является вариантом нормы, без каких-либо клинических проявлений; А.В. Холин (2000) полагает, что периваскулярные пространства, выявленные на МРТ, являются признаком атрофии головного мозга; С. Fisher (1982) рассматривает мелкие инфаркты, клинически проявляющиеся характерной неврологической симптоматикой, как лакунарный синдром. Увеличение ВРП может наблюдаться в одном или в обоих полушариях мозга и сопровождаться нарушениями функций мозга. По локализации выделяют три типа расширенных ВРП: Тип 1 – вокруг лентикулостриальных артерий базальных ганглиев. Тип 2 – в коре головного мозга вокруг мозговых артерий. Тип 3 – находятся в среднем мозге. Большинство исследователей отмечают, что наиболее часто оно связано со старением, особенно при наличии сопутствующих факторов, таких как сосудистая гипертония, деменция, атеросклероз, изменения белого вещества и др. Таким образом, актуальность проблемы заключается в том, что при большом многообразии морфологических терминов, обозначающих различные микрополостные образования в головном мозге, нет их общей классификации и детального описания, отсутствует единый взгляд на их клинические проявления.

**Заключение.** Таким образом, ВРП играют важную роль в поддержании гомеостаза в ЦНС. Однако до настоящего времени остаются неясными следующие вопросы: существует ли в мозге здорового человека субпиальное и перицеллюлярное пространства; имеется ли ВРП вокруг капилляров, вен и венул; отличается ли структура ВРП в различных отделах головного мозга (кора, белое вещество, подкорковые ядра, ствол и мозжечок). Новые методы исследований, в том числе иммуногистохимические, возможно, помогут расширить представления о структуре, локализации, функции и клинической значимости ВРП.

## СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ У МУЖЧИН С СИНКОПАЛЬНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ В АНАМНЕЗЕ В ПЕРИОД ДЛИТЕЛЬНОЙ ПАССИВНОЙ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ПРОБЫ ПО ДАННЫМ СПЕКТРАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Чепчерук О.Г., Глуховской Д.В., Наумов К.М., Барсуков А.В.

*ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург*

**Актуальность.** Известно, что 30-50% взрослой популяции имеют в анамнезе хотя бы один эпизод транзиторной утраты сознания, идентифицируемый как обморок. В настоящее время, даже после обследования, проведенного в условиях стационара, примерно в 50 % случаев причина синкопального состояния остается неясной, что определяет необходимость выявления факторов, предрасполагающих к его развитию. Одним из перспективных направлений является выявление особенностей вегетативного обеспечения вертикальной позы.

**Цель.** Оценить состояние вегетативной реактивности в ходе длительной пассивной ортостатической пробы (ДПОП) по результатам оценки показателей variability сердечного ритма со спектральным у мужчин молодого возраста с синкопальными состояниями рефлекторного генеза в анамнезе.

**Материал и методы.** Обследовано 102 мужчины в возрасте 24,2±8,25 лет. У 70 из них в анамнезе наблюдались пресинкопальные состояния или развёрнутые обмороки при длительном пребывании в вертикальном положении. Всем субъектам была выполнена ДПОП по вестминстерскому протоколу на аппарате TASK FORCE

3040i с использованием вертикализатора Lojer-Tilt. Продолжительность ортостаза не превышала 40 мин. Положительным ответом на ДПОП считали развитие синкопального состояния. В зависимости от результата ДПОП, пациентов разделили на 4 группы. В 1-ю группу вошли лица с синкопальным анамнезом и положительным ответом на ДПОП (n=14). 2-я группа состояла из субъектов с синкопальным анамнезом, которые отреагировали на ДПОП развитием синдрома постуральной тахикардии (n=14). 3-я группа: лица с синкопальным анамнезом и отрицательным ответом на ДПОП (n=42). Субъекты с отрицательным синкопальным анамнезом и отрицательным результатом тилт-теста составили группу контроля (4-ю группу, n=32). Состояние вегетативного обеспечения оценивалось путем сравнительной межгрупповой оценки усредненных за каждую из трёх фаз ДПОП показателей спектрального анализа вариабельности сердечного ритма: LF-RRI, HF-RRI, LFnuRRI, HFnuRRI, LF/HF.

**Результаты.** В исходную горизонтальную фазу достоверных различий в показателях спектрального анализа сердечного ритма между сравниваемыми группами не получено. В вертикальной (ортостатической) фазе теста отмечена достоверная разница между лицами 1 и 3 групп в показателях: высокочастотного компонента (HF-RRI)  $76,35 \pm 39,0$  мс<sup>2</sup> и  $149,0 \pm 99,2$  мс<sup>2</sup> соответственно (p=0,004); нормализованных точечных высокочастотных (HF-nuRRI) у лиц первой группы  $15,8 \pm 4,06$  % у лиц третьей группы  $20,9 \pm 8,35$  % (p=0,040); нормализованных точечных низкочастотных (LFnuRRI) у лиц первой группы  $84,1 \pm 4,06$  % у лиц третьей группы  $79,0 \pm 8,37$  % (p=0,034).

**Выводы:** по результатам проведенного анализа можно сделать выводы о том, что в обеих группах имеются признаки нарушения вегетативного обеспечения вертикального положения в виде уменьшения модулирующих влияний центральных отделов вегетативной нервной системы. В первой группе эти изменения более выражены, что и может определять их положительный ответ на тилт-тест. Несмотря на отрицательный результат тилт-теста, пациенты третьей группы также имеют нарушения вегетативной реактивности, что, предрасполагает к развитию т.н. экстремальных синкопальных состояний.

## РОЛЬ НЕЙРОПЕПТИДОВ ОКСИТОЦИНА И ВАЗОПРЕССИНА В ПАТОФИЗИОЛОГИИ МИГРЕНИ

Шакирзянова А.В., Королева К.С., Митрухина О.Б.

*Казанский (Приволжский) ФУ, г. Казань*

Мигрень, одно из наиболее распространенных неврологических заболеваний – проявляется целым комплексом симптомов, в том числе, сильной и продолжительной головной болью. Ее механизмы до сих пор точно не установлены, также как, пока не найдено эффективных способов лечения. Показано, что гипоталамический гормон окситоцин, в ряду множества других свойств, участвует в функционировании ноцицептивной системы. В том числе, он способен оказывать анальгетический эффект при мигрени (Yeomans et al., 2014). В крови людей, страдающих мигренью, был обнаружен повышенный уровень окситоцина, что, вероятно, является эндогенным компенсаторным фактором (You et al., 2017). Однако, механизмы антиноцицептивного действия окситоцина остаются неизвестными, также как, до сих пор до конца не выяснены молекулярные механизмы самой мигрени. **Целью нашей работы** являлось исследование возможных механизмов регуляции окситоцином, и родственным ему гормоном вазопрессинном, ноцицептивной сигнализации в системе тройничного нерва млекопитающих – ответственной за возникновение мигрени.

Эксперименты проводились на первичных культурах нейронов тройничных ганглиев крыс (40-42 дня), а также препаратах свода черепа крыс того же возраста, содержащих твердую мозговую оболочку с, иннервирующими ее, афферентами тройничного нерва. С помощью метода флуоресцентной визуализации с использованием специфического кальций-чувствительного красителя Fluo-3AM (1 мкМ), а также метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, исследовалось действие окситоцина и вазопрессина на уровень внутриклеточного кальция в нейронах тройничного ганглия, и уровень рецепторных мРНК в этих сенсорных нейронах. Быстрая локальная аппликация окситоцина (10 мкМ) и вазопрессина (10 мкМ) вызывала кальциевые ответы в нейронах, причем эффект вазопрессина был значительно выше, в то время как методом ПЦР было обнаружено наличие мРНК рецепторов обоих нейропептидов в нейронах крыс. В твердой мозговой оболочке также было обнаружено наличие рецепторов к обоим нейропептидам. В доказательство их функциональности, с помощью электрофизиологической регистрации активности афферентов тройничного нерва в твердой мозговой оболочке крыс нами было обнаружено достоверное увеличение исследуемыми нейропептидами (10 мкМ) частоты спонтанных потенциалов действия в периферическом отрезке нерва.

Наши результаты впервые достоверно продемонстрировали наличие рецепторов к нейропептидам окситоцину и вазопрессину в системе тройничного нерва млекопитающих, что может послужить основой для поиска способов лечения мигрени.

*Работа поддержана РФФИ (грант №17-04-01811).*

## ДЕМЕНЦИЯ. ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НОРМОТЕНЗИВНОЙ ГИДРОЦЕФАЛИИ

Шахнович В.А., Шахнович Р.В., Шахнович А.Р., Труханов П.А., Долганов М.А.

*Центр неврологии доктора Шахновича, Москва*

Для выделения группы больных с идиопатической нормотензивной гидроцефалией в настоящее время широкое распространение получил тар-тест – выведение определенного количества ликвора (50 мл) с оценкой неврологического статуса после теста. Однако клиническая оценка неврологических симптомов, как и результаты тар-теста не всегда информативны. Поэтому целесообразно введение дополнительных объективных методов, позволяющих оценивать ликвородинамику и изменение венозного кровообращения головного мозга с целью дифференциальной диагностики типа деменции.

**Целью нашего исследования** являлось использование доплерографической регистрации кровотока в прямом синусе головного мозга до и после тар-теста и после ликворшунтирующих операций (через 7 дней).

**Материалы и методы.** Было обследовано 19 человек, с различными видами деменции (11 мужчин, 8 женщин), возрастом от 60-72 лет. Каждому пациенту выполнялось МРТ с определением соотношений: бикаудатного индекса, индекса Эванса, индекса Акимова-Комиссаренко. Транскраниальная доплерография (ТКД) с определением параметров оттока крови включала:

1. Оценку линейных скоростей оттока крови по прямому синусу.
2. По крутизне нарастания значений линейной скорости кровотока в прямом синусе при изменении наклона ортостола рассчитывался показатель статической упругости.
3. Сопротивление оттоку ликвора.
4. Резервная емкость краниовертебрального содержимого.

**Результаты.** У большинства пациентов с идиопатической нормотензивной гидроцефалией определялись изменения церебровенозной ортостатической реактивности, которые в основном характеризовались отсутствием какого-либо ответа на ортостатическую нагрузку (ареактивность) либо незначительным (гипореактивность). Через 24 часа после тар-теста церебровенозная ортостатическая реактивность восстанавливалась до нормореактивности. После операции по установке вентрикуло-перитонеального шунта ЦВОР так же характеризовалась нормореактивностью. ЦВОР у пациентов с иными видами деменции преимущественно характеризовалась незначительной гипореактивностью.

**Выводы.** Измерение церебровенозной реактивности является методом диагностики нормотензивной гидроцефалии (в том числе на ранних этапах развития заболевания), явиться объективизацией результатов тар-теста и помочь в прогнозировании результатов установки вентрикуло-перитонеального шунта.

## СРАВНЕНИЕ СТРУКТУРЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ МОЗГОВОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ И КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

Яковлева В.А.<sup>1</sup>, Цыган Н.В.<sup>1,2</sup>, Андреев Р.В.<sup>1</sup>, Нечипорук В.М.<sup>1</sup>,  
Гунят Р.Я.<sup>3</sup>, Кротов М.Ю.<sup>3</sup>, Мирная Д.А.<sup>1</sup>, Кяльвийнен И.М.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ВмедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, <sup>2</sup>Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова, Гатчина,

<sup>3</sup>Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург, <sup>4</sup>Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Санкт-Петербург

**Введение.** Изменения функционального состояния головного мозга в онкохирургии представляются многофакторными и имеющими специфические факторы риска и патогенетические механизмы, связанные с наличием опухолевого процесса и в ряде случаев проведением химиотерапевтического лечения.

**Цель исследования.** Оценить структуру послеоперационной мозговой дисфункции при хирургических операциях по поводу злокачественных новообразований, провести сравнение со структурой послеоперационной мозговой дисфункции при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 46 пациентов (32 мужчины и 14 женщин) в возрасте 65 [53;77] лет, которым было проведено хирургическое лечение по поводу злокачественного новообразования легкого/пищевода/желудка/толстой кишки, и 31 пациент (24 мужчины, 7 женщин) в возрасте 62 [57; 66] года, которым была выполнена плановая операция коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Диагностика послеоперационной мозговой дисфункции основывалась на оценке неврологического статуса по шкале NIHSS за 1-3 сут до операции и через 3 сут после операции (при выявлении клинических признаков периоперационного мозгового инсульта – компьютерная томография головы); оценке спутанности сознания методом САМ в раннем послеоперационном периоде; нейропсихологическом тестировании по шкале МоСА и батарея FAB за 1-3 сут до операции и через 7-10 сут после операции.



**Результаты.** По результатам неврологического и лабораторно-инструментального обследования послеоперационная мозговая дисфункция была диагностирована в 18 (58%) случаях при операциях коронарного шунтирования, в том числе периоперационный инсульт – 2 случая, симптоматический делирий раннего послеоперационного периода – 7 (23%) случаев, отсроченные когнитивные нарушения – 15 (48%) случаев. При операциях по поводу злокачественных новообразований послеоперационная мозговая дисфункция была выявлена в 13 (28%) случаев, в том числе 5 (11%) случаев симптоматического делирия раннего послеоперационного периода и 11 (30%) случаев отсроченных когнитивных нарушений.

**Заключение.** При операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения частота развития послеоперационной мозговой дисфункции в целом, а также ее отдельных клинических типов была выше в сравнении с операциями по поводу злокачественных новообразований. За время исследования не было диагностировано случаев периоперационного инсульта при хирургическом лечении по поводу онкологической патологии, что наиболее вероятно связано с его низкой частотой (по данным литературы – 0,5-1,1%).

## АФФЕКТИВНЫЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Якунина О.Н.

*НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург*

**Введение.** Разделение и относительно самостоятельное рассмотрение интеллектуальных и эмоциональных характеристик личности больных эпилепсией оправдано лишь в связи с удобством научного анализа и описания. В реальной же действительности все характеристики целостной личности тесно взаимосвязаны и это подтверждается результатами комплексного клинико-психологического исследования.

**Цель исследования.** Изучение когнитивных и эмоциональных особенностей больных эпилепсией, их соотношение в структуре личности пациентов.

**Материал и методы.** На материале 67 взрослых больных эпилепсией с различными клиническими проявлениями заболевания получены интракорреляционные соотношения показателей когнитивной, эмоциональной и поведенческой сферы. Неоднородность психических проявлений при эпилепсии предполагает комплексность психологического исследования, его многомерность. Использованы психологические методики для оценки памяти, внимания, умственной работоспособности, мышления, фона настроения, самооценки, уровня тревожности, импульсивности, коммуникабельности и других личностных характеристик и поведения больных. Достоверность результатов комплексного клинико-психологического исследования определялась с помощью компьютерных статистических программ.

**Результат и их обсуждение.** Обнаружено, что пациенты со сниженными познавательными возможностями отличаются своеобразием эмоционального реагирования и поведения. Имеется корреляционная связь между уровнем снижения мнестических функций и общей активностью психической деятельности, снижением фона настроения ( $p \leq 0,05$ ), пессимистическим отношением к своему будущему ( $p \leq 0,01$ ). Продуктивность процессов запоминания и воспроизведения информации ухудшается при наличии таких качеств как неуравновешенность, импульсивность, несдержанность, неуверенность в себе, тревожность и др. На это указывают корреляционные связи оценки выполнения методики «10 слов» и теста визуальной ретенции с оценками основных шкал многопрофильной личностной методики ММРІ ( $p \leq 0,05$ ). Имеется положительная корреляционная связь итоговой статистической оценки (ИСО) методики Векслера с коэффициентом групповой адаптации (КГА) по Розенцвейгу ( $p \leq 0,05$ ), т.е. уровень интеллекта играет важную роль в понимании людьми друг друга, и способности адекватно реагировать в ситуациях фрустрации. Более высокий уровень интеллекта обеспечивает и более высокий уровень фрустрационной толерантности. Снижение когнитивных функций соотносится с повышением уровня враждебности ( $p \leq 0,05$ ), склонностью к формированию идей отношения ( $p \leq 0,01$ ), повышенной импульсивностью ( $p \leq 0,05$ ), снижением «силы Я» ( $p \leq 0,01$ ) и др.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют рассматривать интеллект как важнейший характерообразующий фактор, оказывающий у больных эпилепсией влияние на процесс появления и развития отклонений в эмоциональной и поведенческой сфере. Именно когнитивные функции наиболее тесно связаны со структурно – морфологическими и функциональными нарушениями головного мозга при эпилепсии. Такой анализ раскрывает сложность структуры личности больных, указывает на то, что изменения свойств личности под влиянием клинических, психологических и социально-демографических факторов могут иметь не прямолинейный, а опосредованный, другими качествами личности, характер. Это важно учитывать при проведении психокоррекционной работы в системе реабилитации больных эпилепсией.

## АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

<b>А</b>		
Абаимов Д.А.	97	
Абдурасулова И.Н.	8	
Абрамычева Н.Ю.	20	
Авсейцева Т.Ю.	10, 44	
Айдагулова С.В.	30	
Айдагулова С.В.	101	
Алексеева Л.А.	158	
Алмазова Е.Г.	145	
Амахин Д.В.	138	
Андреев Р.В.	139, 153, 166	
Аношина Е.А.	5, 85	
Антонен Е.Г.	127, 128	
Ануфриев П.Л.	81, 158	
Ардашев В.Н.	129	
Артемьева Д.В.	129	
Ахатова З.А.	87	
Ахмедова П.Г.	60	
<b>Б</b>		
Базий Н.И.	129	
Базилевич С.Н.	13, 78	
Байбакова Е.В.	142	
Баландина Е.В.	146	
Барсуков А.В.	164	
Белокоскова С.Г.	18	
Бельцева Ю.А.	157	
Блинов Д.С.	130, 131, 136	
Бодрова Т.В.	154	
Бойцов С.А.	161	
Бочкарева Е.В.	161	
Бояркин А.А.	146	
Бузиашвили Ю.И.	161	
Буркин М.М.	131	
Буряк А.Б.	155, 156	
Бутакова Ю.С.	137, 154, 155	
Бушуров С.Е.	78	
<b>В</b>		
Васильев А.Ю.	161	
Введенский М.И.	139	
Верлов Н.А.	39	
Ветчинова А.С.	20	
Вецлер М.В.	132	
Виленский М.М.	23	
Вознюк И.А.	62, 149	
Воробьева М.Н.	36	
Воробьев С.В.	99, 133, 147	
Воронков Д.Н.	41	
<b>Г</b>		
Гаврилов Г.В.	134, 135	
Гаврилов П.С.	112	
Гаглоева Т.Д.	39, 112	
Гайдар Б.В.	134, 135	
Гайкова О.Н.	135	
Гайфутдинов Р.Т.	25	
Глуховской Д.В.	89, 114, 164	
Голдобин В.В.	144	
Головкин В.И.	27, 136	
Грачева Е.В.	157	
Григорьева В.Н.	143	
Гузев А.К.	30, 101	
Гулевская Т.С.	81	
Гунят Р.Я.	112, 166	
Гусев А.П.	161	
Гусева Н.А.	85	
Гусев Е.И.	161	
Гущина А.С.	41, 104	
<b>Д</b>		
Давлетова А.И.	83	
Делокян Г.А.	149	
Джабаилдаева Г.С.	151	
Джуваляков П.Г.	161	
<b>Дзидзава И.И.</b>		
Дзидзава И.И.	112	
<b>Дмитрова Е.А.</b>		
Дмитрова Е.А.	64	
<b>Долганов М.А.</b>		
Долганов М.А.	166	
<b>Донец Д.А.</b>		
Донец Д.А.	130, 131, 136	
<b>Дорофеева В.В.</b>		
Дорофеева В.В.	150, 151	
<b>Дорофейкова М.В.</b>		
Дорофейкова М.В.	157	
<b>Дыскин Д.Е.</b>		
Дыскин Д.Е.	13	
Дыскин Д.Е.	78	
<b>Е</b>		
Евтухов С.И.	152	
Емелин А.Ю.	33, 99, 140, 141	
Емельянов А.К.	157	
<b>Ж</b>		
Железникова Г.Ф.	158	
Живолупов С.А.	36, 137, 147, 154, 155	
<b>З</b>		
Забиров С.Ш.	149	
Залуцкая Н.М.	157	
Зелененко М.А.	39	
Знайко Г.Г.	161	
Золотарева Н.А.	89, 114	
<b>И</b>		
Ибатуллин Р.А.	83	
Иванова Г.П.	158	
Иванов М.В.	41	
Иванов П.А.	138	
Ивашёв И.П.	107	
Иволгин А.Ф.	10, 44, 66	
Иллариошкин С.Н.	20, 47, 116	
Искра Д.А.	50, 52	

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

<b>К</b>		Макаренко С.В.	148	Предтеченская Е.В.	30
Калинина Д.С.	138	Макарова Ю.И.	87	Предтеченская Е.В.	101
Калинский Д.П.	54	Маликова А.Г.	60	Проказова П.Р.	158
Карабанов А.В.	116	Малышев В.В.	145	Прокудин М.Ю.	13, 78, 151
Карев В.Е.	158	Малышок Д.Э.	139, 146	Проскуряков А.А.	152
Карпова О.С.	139, 146	Мальцев Д.С.	140, 141	Прохоров А.А.	149
Кашин А.В.	99	Марданлы С.Г.	145	Пчелина С.Н.	157
Киливаева Г.А.	140, 141	Мартынов Б.В.	78		
Китачев К.В.	139, 153	Мартынов М.Ю.	161	<b>Р</b>	
Клюшников С.А.	57	Марченко И.А.	160	Радков М.Н.	134
Клясов А.В.	142	Махтибекова З.М.	150	Рябинкина Ю.В.	81, 158
Ковалев М.А.	132	Мацкеплишвили М.Т.	161, 162	Рябцев А.В.	153
Коваленко Г.А.	162	Мигунова С.Г.	145		
Коваленко П.А.	129	Микшта А.Ю.	107	<b>С</b>	
Коваленко С.Н.	147	Милохина И.В.	157	Савинцева А.И.	146
Койчакаева А.С.	60	Мирзаева Л.М.	144	Сагиян А.С.	27, 136
Колмакова К.А.	99, 141	Мирная Д.А.	166	Садиков П.В.	161
Коломенцев С.В.	62, 91	Митрухина О.Б.	165	Сазонова А.Г.	162
Копытова А.Э.	157	Михайленко А.А.	5, 85	Самарцев И.Н.	36, 154, 155
Королева К.С.	165	Мокшанов И.В.	107	Сандалов С.А.	155, 156
Королёва Л.Я.	150	Молчанова Е.В.	131	Сарана А.М.	148
Костырева М.В.	97	Муравьев С.В.	132	Сафонова Н.Ю.	64
Коцюбинская Ю.В.	64	Мурзаканова Д.А.	78, 151	Свистов Д.В.	134, 135
Красаков И.В.	68	Мурина Е.А.	158	Селезнев Ф.А.	162
Красников А.В.	97	Мусин Р.С.	87	Сенкевич К.А.	157
Крицкая Л.А.	149	Мухина И.В.	143	Сенькина А.Г.	149
Кротенкова М.В.	97			Сергеев Д.В.	81, 158
Кротов М.Ю.	166	<b>Н</b>		Сидорчик М.С.	145
Кудрявцев И.В.	147	Нажмудинов Р.З.	36, 147	Симарев А.Н.	91
Кудяшев А.Л.	152	Наумов К.М.	33, 62, 89, 91, 114, 164	Скрипченко Е.Ю.	158
Кузнецова Р.Н.	147	Нельга И.А.	107	Скрипченко Н.В.	158
Кунельская Н.Л.	142	Нечипорук В.М.	166	Снегова Е.В.	159, 160
Куракина А.С.	143	Никишин В.О.	152	Соколов А.В.	133
Курбангалиев Р.И.	129	Николаев М.А.	157	Соколова Л.П.	161
Кутукова К.А.	41	Новиков В.А.	136	Солонский Д.С.	161
Кьяльвийнен И.М.	166	Норка А.О.	147	Сорокина И.В.	30
		Носкова Т.Ю.	97	Сорокина И.В.	101
<b>Л</b>				Соснина И.Б.	159, 160
Лебедева А.В.	161	<b>О</b>		Ставровская А.В.	41, 104
Леденцова Д.В.	159	Одинак М.М.	99, 139, 153	Станишевский А.В.	135
Лежнев Д.А.	161	Ольшанский А.С.	104	Стеблецов С.В.	129
Липатова Л.В.	143	Онищенко Е.Ф.	151	Степанова Н.В.	107
Литвиненко И.В.	5, 66, 68, 78, 107, 112, 118, 130, 131, 136, 152, 155, 156	<b>П</b>		Степанов Я.А.	107
Лобзина А.С.	144	Парамонова Н.М.	135	Стулин И.Д.	87, 161, 162
Лобзин В.Ю.	33, 54, 99, 140, 141	Перминова С.К.	25	Суровцева А.В.	158
Лобзин С.В.	144	Петухова О.В.	148	Сухарева И.А.	163
Лочан Н.В.	161, 162	Печатникова В.А.	39	Сухорослов М.В.	91
Лузина Т.В.	145	Пирадов М.А.	81, 158		
Лунева И.Е.	81	Поздняков А.В.	27, 136	<b>Т</b>	
Лунёва И.Е.	158	Полещук В.В.	116	Тардов М.В.	142
Лупанов И.А.	99	Полищук Р.В.	81	Тафинцев В.А.	91, 151
Лысейко Н.В.	161, 162	Полтавский И.Д.	130, 131, 136	Токарева Д.В.	149
		Полухина Е.Ю.	33	Трашков А.П.	39
<b>М</b>		Полякова А.В.	149	Труфанов А.Г.	68, 118, 130, 131, 136, 155, 156
Магжанов Р.В.	83	Пометько Д.В.	153	Труханов П.А.	166
Магомедова Р.М.	60	Помников В.Г.	149, 150, 151	Труханов С.А.	161, 162

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

<b>У</b>		
Урванцева И.А.	145	
<b>Ф</b>		
Фархутдинова А.И.	129	
Федин П.А.	97	
Федотова Е.Ю.	20	
Фокин В.А.	133	
Фуфаев Е.Е.	112	
<b>Х</b>		
Ханмурзаева Н.Б.	109	
Ханмурзаева С.Б.	109	
Хлыстов Ю.В.	5, 54	
Хубулава Г.Г.	153	
Хяникяйнен И.В.	131	
<b>Ц</b>		
Цикунов С.Г.	18	
Цороев М.А.	164	
Цыган Н.В.	39, 62, 107, 112, 139, 146, 152, 153, 166	
<b>Ч</b>		
Чайников П.Н.	132	
Чепчерук О.Г.	89, 114, 164	
Черкасова В.Г.	132	
Чигалейчик Л.А.	116	
Чиж Г.А.	152	
<b>Ш</b>		
Шабалина А.А.	81, 97	
Шакирзянова А.В.	165	
Шамалов Н.А.	161	
Шарипова С.В.	129	
Шахнович А.Р.	166	
Шахнович В.А.	166	
Шахнович Р.В.	166	
Шведков В.В.	97	
Шмакова А.А.	138	
Шмырев В.И.	161	
Шорохов К.Н.	146	
<b>Щ</b>		
Щелчкова Н.А.	143	
Щербак С.Г.	148	
<b>Э</b>		
Элесханов И.Р.	112	
Эрдниев Л.П.	107	
<b>Ю</b>		
Юрин А.А.	118, 155, 156	
Юркина Е.А.	144	
<b>Я</b>		
Яковлева В.А.	112, 166	
Яковлев Е.В.	154, 155	
Якунина О.Н.	167	
Ямщикова Н.Г.	104	
Янишевский С.Н.	121, 124, 148	

## СОДЕРЖАНИЕ

---

### НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

МИХАИЛ НИКОЛАЕВИЧ ЖУКОВСКИЙ (К 150-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ) Литвиненко И.В., Михайленко А.А., Аношина Е.А., Хлыстов Ю.В.....	5
МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ – НОВАЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ? Абдурасулова И.Н.....	8
НЕМОТОРНЫЕ СИМПТОМЫ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ДИСТОНИИ Авсейцева Т.Ю., Иволгин А.Ф.....	10
БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА И ЭПИЛЕПСИЯ Базилевич С.Н., Прокудин М.Ю., Дыскин Д.Е.....	13
АГОНИСТ РЕЦЕПТОРОВ ВАЗОПРЕССИНА 2 ТИПА, 1-ДЕЗАМИНО-8-D-АРГИНИН- ВАЗОПРЕССИН (ДДАВП), ВОССТАНАВЛИВАЕТ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНСУЛЬТ Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г.....	18
ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕНОМНОГО РЕДАКТИРОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ Ветчинова А.С., Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н.....	20
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИШЛОГО ДЕТСКО-ЮНОШЕСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ЮГРЫ Виленский М.М.....	23
ВКЛАД ВОЗРАСТНОГО ГИПОГОНАДИЗМА В РАЗВИТИЕ ХРОНИЧЕСКОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ Гайфутдинов Р.Т., Перминова С.К.....	25
НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОЛОНГАЦИИ РЕМИССИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА Головкин В.И., Поздняков А.В., Сагиян А.С.....	27

ПРОЛАКТИН КАК ФАКТОР ПРОТЕКЦИИ ЦНС У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЕЙ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА Гузев А.К., Предтеченская Е.В., Сорокина И.В., Айдагулова С.В.	30
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ АЛЬЦГЕЙМЕРОВСКОГО ТИПА – РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Наумов К.М., Полухина Е.Ю.	33
ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И РАЦИОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СИНДРОМА КАРПАЛЬНОГО КАНАЛА Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Нажмудинов Р.З., Воробьева М.Н.	36
ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ Зелененко М.А., Трашков А.П., Цыган Н.В., Печатникова В.А., Верлов Н.А., Гаглоева Т.Д.	39
ВЫЯВЛЕНИЕ НАРУШЕНИЙ В ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ МЫШЕЙ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ РАННЕЙ СТАДИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА Иванов М.В., Кутукова К.А., Воронков Д.Н., Ставровская А.В., Гущина А.С.	41
СОВРЕМЕННАЯ НЕЙРОМЕДИАТОРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) Иволгин А.Ф., Авсейцева Т.Ю.	44
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МОЛЕКУЛЯРНОЙ И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА Иллариошкин С.Н.	47
БОЛИ В СПИНЕ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ВТОРОГО ТИПА Искра Д.А.	50
ФАРМАКОТЕРАПИЯ МИГРЕНИ. НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ Искра Д.А.	52
РОЛЬ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 В РАЗВИТИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА Калинский Д.П., Лобзин В.Ю., Хлыстов Ю.В.	54
ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ Клюшников С.А.	57
ОЦЕНКА РОЛИ СЕРЕБРА В ПАТОГЕНЕЗЕ И ПРОГНОЗЕ ГЕМОРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА Койчакаева А.С., Маликова А.Г., Магомедова Р.М., Ахмедова П.Г.	60
ФАКТОРЫ РИСКА СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ ВНУТРИГОСПИТАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА Коломенцев С.В., Вознюк И.А., Цыган Н.В., Наумов К.М.	62
ОСОБЕННОСТИ КОПИНГ-СТРАТЕГИЙ БОЛЬНЫХ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА Коцюбинская Ю.В., Дмитрова Е.А., Сафонова Н.Ю.	64
ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ Литвиненко И.В., Иволгин А.Ф.	66
ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА КАК ОСНОВА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ Литвиненко И.В., Красаков И.В., Труфанов А.Г.	68

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЭПИЛЕПСИИ У БОЛЬНЫХ С НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ И МЕТАСТАТИЧЕСКИМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА Литвиненко И.В., Мартынов Б.В., Прокудин М.Ю., Базилевич С.Н., Дыскин Д.Е., Бушуров С.Е., Мурзаканова Д.А.....	78
ТЯЖЕЛЫЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ВНУТРИМОЗГОВОМ КРОВОИЗЛИЯНИИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ Лунева И.Е., Полищук Р.В., Сергеев Д.В., Ануфриев П.Л., Гулевская Т.С., Шабалина А.А., Рябкина Ю.В., Пирадов М.А.....	81
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЭССЕНЦИАЛЬНОГО И ПАРКИНСОНИЧЕСКОГО ВИДОВ ТРЕМОРА Магжанов Р.В., Ибатуллин Р.А., Давлетова А.И.....	83
НЕКОТОРЫЕ ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В КЛИНИЧЕСКОЙ НЕВРОЛОГИИ Михайленко А.А., Гусева Н.А., Аношина Е.А.....	85
ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ, СРОКОВ РАЗВИТИЯ, КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ НА ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПРИ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ Мусин Р.С., Макарова Ю.И., Ахатова З.А., Стулин И.Д.....	87
ОСОБЕННОСТИ И ТИПЫ ВЕГЕТАТИВНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРИ НЕЙРОРЕФЛЕКТОРНЫХ СИНКОПАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЯХ Наумов К.М., Золотарева Н.А., Глуховской Д.В., Чепчерук О.Г.....	89
ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ Наумов К.М., Коломенцев С.В., Сухорослов М.В., Тафинцев В.А., Симарев А.Н.....	91
НАРУШЕНИЯ СНА ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ Нодель М.Р.....	93
ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ И ПОРАЖЕНИЕ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ: АНАЛИЗ ДВУХ СЛУЧАЕВ Носкова Т.Ю., Шведков В.В., Красников А.В., Шабалина А.А., Костырева М.В., Абаимов Д.А., Федин П.А., Кротенкова М.В.....	97
ВКЛАД ОТЕЧЕСТВЕННОЙ НЕЙРОНАУКИ В ПРОБЛЕМУ ИЗУЧЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ И ИХ НАРУШЕНИЙ Одинак М.М., Емелин А.Ю., Воробьев С.В., Лобзин В.Ю., Кашин А.В., Колмакова К.А., Лупанов И.А.....	99
ДИНАМИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЦНС У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЕЙ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА РАЗНОГО ПОЛА Предтеченская Е.В., Сорокина И.В., Айдагулова С.В., Гузев А.К.....	101
ВЫЯВЛЕНИЕ НЕМОТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ НА КЛАССИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА Ставровская А.В., Ольшанский А.С., Ямщикова Н.Г., Гущина А.С.....	104
ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ Степанов Я.А., Эрдниев Л.П., Мокшанов И.В., Микшта А.Ю., Нельга И.А., Ивашёв И.П., Литвиненко И.В., Цыган Н.В., Степанова Н.В.....	107
ХРОНИЧЕСКАЯ ТАЗОВАЯ БОЛЬ У ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП НА ПРИМЕРЕ Г. МАХАЧКАЛА Ханмурзаева С.Б., Ханмурзаева Н.Б.....	109

ОТСРОЧЕННЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ УЛУЧШЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ В ОНКОХИРУРГИИ Цыган Н.В., Яковлева В.А., Элесханов И.Р., Гунят Р.Я., Фуфаев Е.Е., Гаглюева Т.Д., Гаврилов П.С., Дзидзава И.И., Литвиненко И.В.....	112
ПАССИВНАЯ ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ПРОБА В ДИАГНОСТИКЕ СИНКОПАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ Чепчерук О.Г., Глуховской Д.В., Наумов К.М., Золотарева Н.А.....	114
СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ИЗУЧЕНИЯ ПОСТУРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА Чигалейчик Л.А., Карабанов А.В., Полещук В.В., Иллариошкин С.Н.....	116
СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ Юрин А.А., Литвиненко И.В., Труфанов А.Г.....	118
ПРОФИЛАКТИКА КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА, КОНСЕНСУС ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ Янишевский С.Н.....	121
САХАРОСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА, ЧТО НАМ СЕГОДНЯ ИЗВЕСТНО? Янишевский С.Н.....	124
<b>ТЕЗИСЫ</b>	
ВЫБОР МЫШЦ-МИШЕНИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ МЕСТНЫХ БЛОКАД В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА И ХРОНИЧЕСКИМИ БОЛЯМИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ Антонен Е.Г.....	127
КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ СНА У БОЛЬНЫХ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА Антонен Е.Г.....	128
ПРИМЕНЕНИЕ КСЕНОТЕРАПИИ ПРИ АБУЗУСНОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ Ардашев В.Н., Базий Н.И., Стеблецов С.В., Курбангалиев Р.И., Коваленко П.А., Шарипова С.В.....	129
ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ НАДЪЯДЕРНЫЙ ПАРАЛИЧ С ЦЕРЕБЕЛЛЯРНОЙ АТАКСИЕЙ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ) Артемьева Д.В., Фархутдинова А.И.....	129
МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНЫЕ МАРКЕРЫ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ Блинов Д.С., Донец Д.А., Полтавский И.Д., Труфанов А.Г., Литвиненко И.В.....	130
ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ СЕТЧАТКИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА Блинов Д.С., Донец Д.А., Полтавский И.Д., Труфанов А.Г., Литвиненко И.В.....	131
ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ АДАПТАЦИЯ К ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА У ЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ КАРЕЛИЯ Буркин М.М., Молчанова Е.В., Хяникяйнен И.В.....	131
ОСОБЕННОСТИ И ВЗАИМОСВЯЗЬ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ И ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА Вецлер М.В., Ковалев М.А., Черкасова В.Г., Муравьев С.В., Чайников П.Н.....	132



ПРОФИЛЬ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВУЮ ТРАВМУ Воробьев С.В.....	133
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И ПАТОГЕНЕЗ ИХ ФОРМИРОВАНИЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ Воробьев С.В., Соколов А.В., Фокин В.А.....	133
АНАЛИЗ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ ШКАЛЫ INPH RADSCALE ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ГИДРОЦЕФАЛИИ Гаврилов Г.В., Радков М.Н., Гайдар Б.В., Свистов Д.В.....	134
МИКРОСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ НОРМОТЕНЗИВНОЙ ГИДРОЦЕФАЛИИ (СИНДРОМЕ ХАКИМ-АДАМСА) Гаврилов Г.В., Станишевский А.В., Гайдар Б.В., Парамонова Н.М., Гайкова О.Н., Свистов Д.В.....	135
НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ (РС) Головкин В.И., Поздняков А.В., Сагиян А.С., Новиков В.А.....	136
ОЦЕНКА КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ Донец Д.А., Блинов Д.С., Полтавский И.Д., Труфанов А.Г., Литвиненко И.В.....	136
АНАЛИЗ «ГЕОГРАФИИ» РАСПРОСТРАНЕНИЯ И СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВОЗНИКШИМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ Живолупов С.А., Бутакова Ю.С.....	137
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И МЯГКОМ КОГНИТИВНОМ СНИЖЕНИИ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ Иванов П.А., Шмакова А.А.....	138
ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕОКОРТЕКСА КРЫС, ПЕРЕНЕСШИХ ПРЕНАТАЛЬНУЮ ГИПОКСИЮ, ПОСЛЕ ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОЛОВОГО КИНДЛИНГА Калинина Д.С., Амахин Д.В.....	138
ВЛИЯНИЕ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ НА СОННЫХ АРТЕРИЯХ НА ДИНАМИКУ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОЗИРУЮЩИМ ПОРАЖЕНИЕМ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ Карпова О.С., Цыган Н.В., Малышок Д.Э., Китачев К.В., Андреев Р.В., Введенский М.И., Одинак М.М.....	139
ЛАЗЕРНАЯ СКАНИРУЮЩАЯ ОФТАЛЬМОСКОПИЯ С ЛИГАНДОМ БЕТА-АМИЛОИДА КАК НОВЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА Киливаева Г.А., Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., Мальцев Д.С.....	140
ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ СЕТЧАТКИ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА Киливаева Г.А., Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., Мальцев Д.С.....	141
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АГРАММАТИЧЕСКОГО ВАРИАНТА ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ АФАЗИИ ПРИ КОРТИКО-БАЗАЛЬНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ Колмакова К.А., Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю.....	141

СОДЕРЖАНИЕ

ВОЗМОЖНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ПОЗВОНОЧНОЙ АРТЕРИИ С ПОМОЩЬЮ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СОСУДОВ ШЕИ Кунельская Н.Л., Тардов М.В., Клясов А.В., Байбакова Е.В.	142
ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЕНОЛАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С МЕНИНГИОМАМИ Куракина А.С., Щелчкова Н.А., Мухина И.В., Григорьева В.Н.	143
КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ АЭП ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ Липатова Л.В.	143
ХРОНИЧЕСКИЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ С КРАНИОВЕРТЕБРАЛЬНЫМИ АНОМАЛИЯМИ Лобзин С.В., Юркина Е.А., Голдобин В.В., Лобзина А.С., Мирзаева Л.М.	144
СТРУКТУРА КОМОРБИДНОСТИ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ СОСУДОВ Лузина Т.В., Урванцева И.А., Алмазова Е.Г., Мигунова С.Г.	145
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ Малышев В.В., Сидорчик М.С., Марданлы С.Г.	145
ОТСРОЧЕННЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ СИМУЛЬТАННЫХ ОПЕРАЦИЯХ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ И КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРАТОМИИ Малышок Д.Э., Савинцева А.И., Цыган Н.В., Карпова О.С., Баландина Е.В., Бояркин А.А., Шорохов К.Н.	146
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ЗАПЯСТНОГО КАНАЛА Нажмудинов Р.З., Живолупов С.А.	147
СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ЧМТ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ Норка А.О., Воробьев С.В., Кузнецова Р.Н., Кудрявцев И.В., Коваленко С.Н.	147
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ У ПАЦИЕНТОВ С НЕЛАКУНАРНЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА Петухова О.В., Янишевский С.Н., Щербак С.Г., Сарана А.М., Макаренко С.В.	148
РАННЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ БОТУЛИНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ СПАСТИЧНОСТИ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНСУЛЬТА Полякова А.В., Токарева Д.В., Вознюк И.А., Забиров С.Ш.	149
НЕОБХОДИМОСТЬ МЕЖВЕДОМСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ Помников В.Г., Крицкая Л.А., Прохоров А.А., Делокян Г.А., Сенькина А.Г.	149
КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ВНЕ ОСТРОГО ПЕРИОДА ЛАКУНАРНЫХ ИНСУЛЬТОВ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА Помников В.Г., Махтибекова З.М., Дорофеева В.В., Королёва Л.Я.	150
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОТОННОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА Прокудин М.Ю., Мурзаканова Д.А., Тафинцев В.А., Джабаилдаева Г.С.	151

СИНДРОМ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ НАЛИЧИИ ОТКРЫТОГО ОВАЛЬНОГО ОКНА ПРДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ФАКТОР РИСКА ДЛЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА Помников В.Г., Онищенко Е.Ф., Дорофеева В.В.....	151
ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ Проскурязков А.А., Цыган Н.В., Евтухов С.И., Никишин В.О., Чиж Г.А., Кудязшев А.Л., Литвиненко И.В.....	152
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ МОЗГОВАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ НА БРЮШНОМ ОТДЕЛЕ АОРТЫ Рябцев А.В., Цыган Н.В., Китачев К.В., Андреев Р.В., Пометько Д.В., Хубулава Г.Г., Одинак М.М.....	153
ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ОСТРОГО ПРИСТУПА ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Яковлев Е.В., Бутакова Ю.С., Бодрова Т.В.....	154
ИНДУКЦИЯ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ СТАТОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Яковлев Е.В., Бутакова Ю.С., Бодрова Т.В.....	154
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТРЫХ ПРИСТУПОВ НАРУШЕНИЯ РАВНОВЕСИЯ В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Яковлев Е.В., Бутакова Ю.С.....	155
ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ СРЕДНЕЙ ДИФФУЗИВНОСТИ СЕРОГО ВЕЩЕСТВА У ПАЦИЕНТОВ С СОСУДИСТЫМ ПАРКИНСОНИЗМОМ Сандалов С.А., Буряк А.Б., Юрин А.А., Литвиненко И.В., Труфанов А.Г.....	155
ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ФРАКЦИОННОЙ АНИЗОТРОПИИ СЕРОГО ВЕЩЕСТВА У ПАЦИЕНТОВ С СОСУДИСТЫМ ПАРКИНСОНИЗМОМ Сандалов С.А., Буряк А.Б., Юрин А.А., Литвиненко И.В., Труфанов А.Г.....	156
КОГНИТИВНЫЙ ДЕФИЦИТ И КОНЦЕНТРАЦИЯ АЛЬФА-СИНУКЛЕИНА В CD45+ КЛЕТКАХ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА И ДЕМЕНЦИЕЙ С ТЕЛЬЦАМИ ЛЕВИ Сенкевич К.А., Бельцева Ю.А., Милюхина И.В., Николаев М.А., Емельянов А.К., Грачева Е.В., Копытова А.Э., Дорофейкова М.В., Залуцкая Н.М., Пчелина С.Н.....	157
ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЁЛЫМ ИНСУЛЬТОМ В УСЛОВИЯХ НЕЙРОРЕАНИМАЦИОННОГО ОТДЕЛЕНИЯ Сергеев Д.В., Лунёва И.Е., Проказова П.Р., Ануфриев П.Л., Рябинкина Ю.В., Пирадов М.А.....	158
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА, ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТОВ И ЭНЦЕФАЛИТОВ У ДЕТЕЙ Скрипченко Е.Ю., Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Суровцева А.В., Мурина Е.А., Железникова Г.Ф., Алексеева Л.А., Карев В.Е.....	158
НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИИ У ПОДРОСТКОВ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ Снегова Е.В., Леденцова Д.В., Соснина И.Б.....	159
СЛУЧАЙ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ОРФАННОГО НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ Снегова Е.В., Марченко И.А., Соснина И.Б.....	160

НЕЙРОМЕТАБОЛИЗМ МОЗГА ПРИ ДОДЕМЕНТНЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ Соколова Л.П., Шмырев В.И.....	161
ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ В ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА СОННЫХ АРТЕРИЙ Стулин И.Д., Бойцов С.А., Бузиашвили Ю.И., Васильев А.Ю., Лежнев Д.А., Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бочкарева Е.В., Джувалыков П.Г., Шамалов Н.А., Садиков П.В., Солонский Д.С., Труханов С.А., Лысейко Н.В., Лочан Н.В., Мацкеплишвили М.Т., Лебедева А.В., Знайко Г.Г., Гусев А.П.....	161
ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ВЕНОЗНАЯ ДИСГЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ Стулин И.Д., Селезнев Ф.А., Труханов С.А., Коваленко Г.А., Лысейко Н.В., Лочан Н.В., Мацкеплишвили М.Т., Сазонова А.Г.....	162
АЛЕКСАНДР ГЕОРГИЕВИЧ ГЛАУРОВ – ВЫДАЮЩИЙСЯ НЕВРОЛОГ КРЫМА Сухарева И.А.....	163
ПРОСТРАНСТВА ВИРХОВА-РОБИНА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ: ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) Цороев М.А.....	164
СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ У МУЖЧИН С СИНКОПАЛЬНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ В АНАМНЕЗЕ В ПЕРИОД ДЛИТЕЛЬНОЙ ПАССИВНОЙ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ПРОБЫ ПО ДАННЫМ СПЕКТРАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА Чепчерук О.Г., Глуховской Д.В., Наумов К.М., Барсуков А.В.....	164
РОЛЬ НЕЙРОПЕПТИДОВ ОКСИТОЦИНА И ВАЗОПРЕССИНА В ПАТОФИЗИОЛОГИИ МИГРЕНИ Шакирзянова А.В., Королева К.С., Митрухина О.Б.....	165
ДЕМЕНЦИЯ. ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НОРМОТЕНЗИВНОЙ ГИДРОЦЕФАЛИИ Шахнович В.А., Шахнович Р.В., Шахнович А.Р., Труханов П.А., Долганов М.А.....	166
СРАВНЕНИЕ СТРУКТУРЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ МОЗГОВОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ И КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ Яковлева В.А., Цыган Н.В., Андреев Р.В., Нечипорук В.М., Гунят Р.Я., Кротов М.Ю., Мирная Д.А., Кяльвийянен И.М.....	166
АФФЕКТИВНЫЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ Якунина О.Н.....	167
АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ.....	168