

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

Танашян М.М. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Гнедовская Е.В. — к.м.н., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Александров А.В. — д.м.н., проф., *Научный центр здоровья Университета Теннесси (Мемфис, США)*

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

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

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

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

Зельман В.Л. — проф., *иностран. член РАН, Университет Южной Калифорнии (Лос-Анджелес, США)*

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

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

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

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

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

Пронин И.Н. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)*

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Лихтерман Л.Б. — д.м.н., проф., *ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)*

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

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

Машин В.В. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минздрава России (Ульяновск, Россия)*

Новикова Л.Б. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа, Россия)*

Пилипенко П.И. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, Россия)*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Шмырев В.И. — д.м.н., проф., *ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)*

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of Clinical and Experimental Neurology

Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii

Том 12 № 4 2018

www.annaly-nevrologii.com

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

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

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

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

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства

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

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

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

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

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

Журнал рецензируемый, выходит 4 раза в год, тираж до 4100 экз.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).

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

На 1-й с. обложки: рис. 1 из статьи Е.В. Стельмашук и др. (с. 52).

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Illarionov S.N. – Prof., D.Sci. (Med.), Corr. Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Tanashyan M.M. – Prof., D.Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Gnedovskaya E.V. – Ph.D., Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

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

Aleksandrov A.V. – Prof., University of Tennessee Health Science Center (Memphis, USA)

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

Feigin V.L. – Prof., D.Sci. (Med.), Auckland University of Technology, School of Public Health and Psychosocial Studies (Auckland, New Zealand)

Gulevskaya T.S. – Prof., D.Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Gusev Ye.I. – Prof., D.Sci. (Med.), Memb. of RAS, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

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

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

Luk'yanov S.A. – Prof., Memb. of RAS, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Mukhina I.V. – Prof., D.Sci. (Biol.), Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

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

Promin I.N. – Prof., D.Sci. (Med.), Memb. of RAS, National Medical Research Center of Neurosurgery named after N.N. Burdenko (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

Zelman V.L. – Prof., D.Sci. (Med.), For. Memb. of RAS, University of Southern California (Los Angeles, USA)

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Likhterman L.B. – Prof., D.Sci. (Med.), National Medical Research Center of Neurosurgery named after N.N. Burdenko (Moscow, Russia)

Limorskaya S.A. – Prof., D.Sci. (Med.), Institute of Molecular Genetics (Moscow, Russia)

Lyadov K.V. – Prof., D.Sci. (Med.), Memb. of RAS, Medical Cluster MEDSI (Moscow, Russia)

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

Mashin V.V. – Prof., D.Sci. (Med.), Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Novikova V.V. – Prof., D.Sci. (Med.), Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)

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

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

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

Skoromets A.A. – Prof., D.Sci. (Med.), Memb. of RAS, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Stakhovskaya L.V. – Prof., D.Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Stolyarov I.D. – Prof., D.Sci. (Med.), Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia)

Suponeva N.A. – D.Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Varakin Yu.Ya. – Prof., D.Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Vlasov P.N. – Prof., D.Sci. (Med.), A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Анналы клинической и экспериментальной НЕВРОЛОГИИ Annals of Clinical and Experimental Neurology Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii

Volume 12 No. 4 2018
www.annaly-nevrologii.com

FOUNDERS: RESEARCH CENTER OF NEUROLOGY (RCN) AND CJSC "RKI SOVERO PRESS".

© Publisher RKI Sovero Press. Chief Executive Officer: V.B. Taratorkin.

Department of Development and Distribution: K.A. Babaskina; makeup manager: A.A. Vinogradova, editors: M.I. Lapteva and S.M. Sosnovskaya.

4th Novopodmoskovny Pereulok, 4, Moscow, 125130, Russia. Tel.: +7 (499) 159-98-47, e-mail: soveropress@bk.ru, www.annaly-nevrologii.com, www.sovereignopress.ru

The journal is registered with the Russian Federal Surveillance Service for Compliance with the Legislation in Mass Media and Cultural Heritage (February 16, 2007).

Certificate of registration of the journal # FS77-27224.

By the decision of the Presidium of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation, the journal is included in the list of periodicals recommended for publication of works by applicants for academic degrees.

All rights reserved. No part of the periodical may be stored in the computer's memory or reproduced in any way without the prior written permission of the publisher.

Instructions for authors are available at www.annaly-nevrologii.com. Post graduate students are not charged publication fee.

Manuscripts and illustrations are not returned. The advertiser is responsible for the content of advertising publications.

The journal is peer-reviewed and published 4 times a year, with a circulation of up to 4,100 copies.

The journal is included in the Russian Science Citation Index (RSCI).

Subscription is available at the editorial office and on the website. Subscription indices are available in the "Press of Russia" catalogue: 1 1878 (for one year), 29662 (for six months).

On the front cover: fig. 1 from the article Stelmashook E.V. et al. (p. 52).

В номере:

Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Нейропсихологический профиль и факторы сосудистого риска у больных с церебральной микроангиопатией 5
Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Калашикова Л.А., Ахметзянов Б.М., Кремнева Е.И., Кротенкова М.В., Лагода Д.Ю., Забитова М.Р., Поддубская А.А., Бердалин А.Б.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГАН «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия;
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Морфологические маркеры основных патогенетических вариантов ишемических инсультов 16
при церебральном атеросклерозе
Ануфриев П.Л., Танашия М.М., Гулевская Т.С., Евдокименко А.Н.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Оценка микробиоты кишечника у пациентов с болезнью Паркинсона с помощью метода газовой 23
хромато-масс-спектрометрии
Красков И.В., Литвиненко И.В., Родионов Г.Г., Шантырь И.И., Светкина Е.В.
ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова», Санкт-Петербург, Россия;
ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

Тканевой активатор плазминогена и МРТ-признаки церебральной микроангиопатии 30
Забитова М.Р., Шабалина А.А., Добрынина Л.А., Костырева М.В., Ахметзянов Б.М., Гаджиева З.Ш., Кремнева Е.И., Гнедовская Е.В., Кротенкова М.В.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Идентификация случаев болезни Ниманна–Пика типа С в группе атаксий неясного генеза у взрослых 37
Клюшников С.А., Прохлякова Т.Ю., Байдакова Г.В., Нужный Е.П., Николаева Н.С., Гончарова З.А., Фомина-Чертоусова Н.А., Дестерева Е.В., Черникова В.В.,
Горшкова К.В., Артемова Н.С., Шперлинг Л.П., Антипова Л.Н., Циплугина О.Ю., Иванова И.Л., Чепкасова Л.В., Иллариошкин С.Н.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия; ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский
университет», Ростов-на-Дону, Россия; ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара, Россия; МАУ «Центральная городская клиническая
больница № 23», Екатеринбург, Россия; ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Россия; Областной центр экстрапиримидных
заболеваний с кабинетом ботулинотерапии ГАУЗ Новосибирской области «Городская клиническая поликлиника № 1», Новосибирск, Россия; ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия; ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», Ижевск, Россия; БУЗ «Городская клиническая больница № 9», Ижевск, Россия

Сопряженность показателей энергетического обмена и уровня гормона стресса кортизола с когнитивными 47
характеристиками больных дисциркуляторной энцефалопатией
Фокин В.Ф., Шабалина А.А., Пономарева Н.В., Медведев Р.Б., Лагода О.В., Танашия М.М.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Экспериментальная неврология

Влияние модуляции активности Na^+/K^+ -АТФазы на жизнеспособность зернистых нейронов мозжечка 52
при индукции окислительного стресса *in vitro*
Степашук Е.В., Исаев Н.К., Генрихс Е.Е., Хаспеков Л.Г.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Агонист сигма-1-рецепторов усиливает длительную депрессию, вызванную активацией метаботропных 57
глутаматных рецепторов в нейронах гиппокампа крысы
Розгин П.Д., Солнцева Е.И., Скребицкий В.Г.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Научный обзор

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия как осложнение лечения препаратами, 62
изменяющими течение рассеянного склероза
Захарова М.Н., Лысогорская Е.В., Иванова М.В., Кочергин И.А., Коржова Ю.Е.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Болевой синдром при дегенеративно-дистрофических изменениях позвоночника 67
Луца А.О., Герасимова Е.В., Полторако Е.Н.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Технологии

Методы диагностики и коррекции респираторных нарушений при боковом амиотрофическом склерозе 76
Васильев А.В., Елисеева Д.Д., Иванова М.В., Кочергин И.А., Закройщикова И.В., Брылев Л.В., Штабницкий В.А., Захарова М.Н.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова», Москва, Россия;
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Клинический разбор

Электростимуляция кривошеяного субталамического ядра при болезни Паркинсона. 86
Клиническое наблюдение и обзор литературы
Томский А.А., Памалея А.А., Асиянц С.В., Седов А.С., Белова Е.М., Баталов А.И., Пронин И.Н.
ФГАН «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия;
ФГБНУ «Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН», Москва, Россия

Table of Contents:

Original articles

Clinical neurology

Neuropsychological profile and vascular risk factors in patients with cerebral microangiopathy <i>Dobryrina L.A., Gadzhieva Z.Sh., Kalashnikova L.A., Akhmetzyanov B.M., Kremneva E.I., Krotchenkova M.V., Lagoda D.Yu., Zabitova M.R., Poddubskaya A.A., Beraldin A.B.</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia; National Medical Research Center of Neurosurgery named after N.N. Burdenko, Moscow, Russia; M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia</i>	5
---	---

Morphological markers of basic pathogenic variants of ischemic strokes in cerebral atherosclerosis <i>Anufriev P.L., Tanashyan M.M., Guleskaya T.S., Evdokimeno A.N.</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	16
--	----

Evaluation of gut microbiota in Parkinson's disease using gas chromatography with mass spectrometric detection <i>Krasakov I.V., Litvinenko I.V., Rodionov G.G., Shantyr I.I., Svetkina E.V.</i> <i>Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia; Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia</i>	23
--	----

Tissue-type plasminogen activator and MRI features of cerebral small vessel disease <i>Zabitova M.R., Shabalina A.A., Dobryrina L.A., Kostyreva M.V., Akhmetzyanov B.M., Gadzhieva Z.Sh., Kremneva E.I., Gnedovskaya E.V., Krotchenkova M.V.</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	30
--	----

Identification of Niemann–Pick type C disease in the group of ataxias of unclear origin in adults <i>Khyushnikov S.A., Proshlyakova T.Yu., Baydakova G.V., Nuzhnyi E.P., Nikolaeva N.S., Goncharova Z.A., Fomina-Chertousova N.A., Degtereva E.V., Chernikova V.V., Gorshkova K.V., Artemova N.S., Shperling L.P., Antipova L.N., Tsyplugina O.Yu., Ivanova I.L., Chepkasova L.V., Ilarioshkin S.N.</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia; Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara, Russia; Central City Clinical Hospital N 23, Yekaterinburg, Russia; Clinic of South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; Regional Center for Extrapyramidal Disorders and Botulinum Therapy, City Clinical Hospital N 1, Novosibirsk, Russia; Regional Clinical Hospital N 2, Krasnodar, Russia; Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia; City Clinical Hospital N 9, Izhevsk, Russia</i>	37
--	----

Association of parameters of energy metabolism and levels of stress hormone cortisol with cognitive characteristics of patients with vascular encephalopathy <i>Fokin V.F., Shabalina A.A., Ponomareva N.V., Medvedev R.V., Lagoda O.V., Tanashyan M.M.</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	47
---	----

Experimental neurology

The effect of modulation of Na ⁺ /K ⁺ -ATPase activity on viability of cerebellar granule cells exposed to oxidative stress <i>in vitro</i> <i>Stelmashook E.V., Isaev N.K., Genrikhs E.E., Khaspekov L.G.</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia; M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia</i>	52
--	----

The signal receptor agonist enhances long-term depression caused by activation of metabotropic glutamate receptors in rat hippocampal neurons <i>Rogozin P.D., Solntseva E.I., Skrebitsky V.G.</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	57
--	----

Reviews

Progressive multifocal leukoencephalopathy as a complication of disease-modifying treatment of multiple sclerosis <i>Zakharova M.N., Lysogorskaia E.V., Ivanova M.V., Kochergin I.A., Korzhova Yu.E.</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	62
--	----

Pain syndrome in degenerative spine conditions <i>Gushcha A.O., Gerasimova E.V., Poltorako E.N.</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	67
---	----

Technologies

Diagnostics and management techniques in respiratory disorders in amyotrophic lateral sclerosis <i>Vasil'yev A.V., Eliseyeva D.D., Ivanova M.V., Kochergin I.A., Zakroyshchikova I.V., Brylev L.V., Shtabitskiy V.A., Zakharova M.N.</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Moscow City Clinical Hospital named after V.M. Buyanov, Moscow, Russia; Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia</i>	76
--	----

Clinical analysis

Electrical stimulation of the “cribriform” subthalamic nucleus in Parkinson's disease. Clinical case and review of the literature <i>Tomsky A.A., Gamaleyeva A.A., Asriyantz S.V., Sedov A.S., Belova E.M., Batalov A.I., Pronin I.N.</i> <i>National Medical Research Center of Neurosurgery named after N.N. Burdenko, Moscow, Russia; Semenov Institute of Chemical Physics RAS, Moscow, Russia</i>	86
--	----

Нейропсихологический профиль и факторы сосудистого риска у больных с церебральной микроангиопатией

Л.А. Добрынина¹, З.Ш. Гаджиева¹, Л.А. Калашникова¹, Б.М. Ахметзянов¹, Е.И. Кремнева¹, М.В. Кротенкова¹,
Д.Ю. Лагода¹, М.Р. Забитова¹, А.А. Поддубская², А.Б. Бердалин³

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

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия;

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

Введение. Церебральная микроангиопатия (ЦМА) является одной из ведущих причин когнитивных расстройств (КР). В 2013 г. были приняты международные стандарты МРТ-диагностики ЦМА при старении и нейродегенерации (STRIVE), направленные на стандартизацию исследований при ЦМА. **Цель исследования:** уточнить тяжесть и структуру КР и их связь с сосудистыми факторами риска при ЦМА, диагностированной по критериям STRIVE.

Материалы и методы. Обследованы 96 пациентов (31 мужчина и 65 женщин в возрасте $61,0 \pm 6,6$ года) с ЦМА и жалобами со стороны когнитивной сферы. Тяжесть КР определяли по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (КФ) и независимости в повседневной жизни: при сумме баллов <26 и независимости – как умеренные КР, при зависимости от окружающих – как деменция; при сумме баллов ≥ 26 – по состоянию отдельных КФ. У всех больных оценивали нарушение КФ по отклонению от нормы – $1-2\sigma$ – умеренное, $>2\sigma$ – выраженное. Тип КР определяли по изолированно/преимущественно нарушенной КФ, при равном нарушении нескольких КФ он квалифицировался как смешанный.

Результаты. По степени тяжести структура КР была следующей: деменция – 15,5%, умеренные КР – 66,7%, субъективные КР – 17,7%. Умеренные КР были представлены изолированным (21,3%), преимущественно дисрегуляторным (24,3%), преимущественно амнестическим (28,3%), смешанным (26,1%) типами; при деменции – смешанным (80%), преимущественно дисрегуляторным (13,3%), преимущественно амнестическим (6,7%). Выявлена тенденция к нарастанию тяжести КР с возрастом. Среди факторов риска только артериальная гипертензия 3 степени была значимой для развития деменции.

Выводы. Деменция у пациентов 46–69 лет с ЦМА представлена в основном полифункциональными КР и связана с артериальной гипертензией 3 степени. Умеренные КР характеризуются вариабельностью типов КР и отсутствием четкой связи с сосудистыми факторами риска, что обосновывает необходимость уточнения причин и факторов риска ЦМА и механизмов развития КР.

Ключевые слова: церебральная микроангиопатия, дисциркуляторная энцефалопатия, сосудистые когнитивные нарушения, критерии STRIVE.

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: gadjieva@neurology.ru. Гаджиева З.Ш.

Для цитирования: Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Калашникова Л.А., Ахметзянов Б.М., Кремнева Е.И., Кротенкова М.В., Лагода Д.Ю., Забитова М.Р., Поддубская А.А., Бердалин А.Б. Нейропсихологический профиль и факторы сосудистого риска у больных с церебральной микроангиопатией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(4): 5–15.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.1

Neuropsychological profile and vascular risk factors in patients with cerebral microangiopathy

Larisa A. Dobryнина¹, Zuhra Sh. Gadzhieva¹, Lyudmila A. Kalashnikova¹, Bulat M. Akhmetzyanov¹, Elena I. Kremneva¹,
Marina V. Krotenkova¹, Dmitriy Yu. Lagoda¹, Maryam R. Zabitova¹, Anna A. Poddubskaya², Alexandr B. Berdalín³

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²National Medical Research Center of Neurosurgery named after N.N. Burdenko, Moscow, Russia;

³M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Introduction. Cerebral microangiopathy (CMA) is one of the leading causes of cognitive impairment (CI). Recently proposed international standards for MRI diagnosis of SVD in aging and neurodegeneration (STRIVE, 2013) are aimed at standardization of SVD research.

Objective: to clarify the severity and structure of CI and their relationships with vascular risk factors in SVD diagnosed with the STRIVE criteria.

Materials and methods. Ninety-six patients with SVD and cognitive complaints (31 men and 65 women, mean age 61.0 ± 6.6 years) were examined. The severity of CI was assessed with the MoCA scale and Activities of Daily Living Scale: patients with MoCA <26 points and independent in their daily life were graded as having mild CI (MCI), and those who was dependent were graded as having dementia; in patients with MoCA ≥ 26 , the assessment of separate cognitive functions (CF) was

made. Impairment of CF was assessed by a deviation from the normal test parameters: $1-2\sigma$ – mild and $\geq 2\sigma$ – severe. The type of CI was determined according to isolated or predominantly impaired CF, and in case of equal impairment of several CFs the type was classified as mixed.

Results. The severity structure of CI was as follows: dementia, 15.5%, MCI, 66.7% and subjective CI, 17.7%. Neuropsychological profile of MCI included: isolated (21.3%) and predominantly (24.3%) executive dysfunction, predominantly amnesic dysfunction (28.3%), and mixed dysfunction (26.1%); in dementia we observed mixed dysfunction (80%), predominantly executive dysfunction (13.3%) and predominantly amnesic dysfunction (6.7%). A tendency to increase in the CI severity with age was revealed. Among the risk factors, only grade 3 arterial hypertension was significant for the development of dementia.

Conclusions. Dementia in SVD patients aged 46–69 is characterized by mainly mixed profile of CI and associated with grade 3 arterial hypertension. MCI is characterized by variability of the CI types and the lack of a clear link with vascular risk factors, which justifies the need for clarifying the causes and risk factors of SVD and mechanisms of the development of CI.

Keywords: cerebral microangiopathy, small vessel disease, vascular cognitive impairment, STRIVE criteria.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80, Research Center of Neurology. E-mail: gadjieva@neurology.ru. Gadzhieva Z.Sh.

For citation: Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.Sh., Kalashnikova L.A., Akhmetzyanov B.M., Kremneva E.I., Krotenkova M.V., Lagoda D.Yu., Zabitova M.R., Poddubskaya A.A., Berdalin A.B. [Neuropsychological profile and vascular risk factors in patients with cerebral microangiopathy]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(4): 5–15. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.1

Введение

В последние десятилетия уточнение роли мелких сосудов в развитии когнитивных расстройств (КР) вновь стало одной из наиболее обсуждаемых проблем ангионеврологии. Начиная с конца XIX в. и до 1970-х гг., артериолосклероз, приводящий к гипоперфузии головного мозга, считался наиболее распространенной причиной КР в пожилом возрасте. В серии клинично-морфологических работ 1960-х гг. С. Fisher показал ведущую роль артериальной гипертензии (АГ) в поражении мелких церебральных артерий, приводящем к лакунарным инфарктам и диффузному повреждению белого вещества головного мозга. Исследования, проведенные в нашей стране и за рубежом, установили особенности КР при АГ – преимущественное нарушение управляющих (регулирующих, исполнительных) функций мозга (УФМ), а также изменения мозга, выявляемые при нейровизуализации, – лакунарные инфаркты и лейкоареоз [1–10]. Данный вид КР был обозначен как *субкортикальные сосудистые КР*, а ишемический характер поражения проводящих путей с разобщением функционирования структур мозга признан ведущим механизмом их развития [2, 5, 11]. Однако вскоре было показано, что АГ является не единственной причиной возрастзависимого поражения мелких сосудов [12]. Для обозначения данной патологии за рубежом стал использоваться термин *церебральная микроангиопатия* (ЦМА) или *болезнь мелких сосудов* (англ.: *small vessel disease/cerebral microangiopathy*), его близким эквивалентом в России служит термин «дисциркуляторная энцефалопатия». К концу XX в. были накоплены данные о частой коморбидности сосудистой патологии головного мозга и болезни Альцгеймера – другой частой причиной деменции в пожилом возрасте [13–15]. Последние нейробиологические исследования убедительно продемонстрировали, что значительная часть случаев деменций являются смешанными, обусловленными дегенеративной и сосудистой патологией, связанной с поражением мелких сосудов [16, 17].

Морфологические данные подтверждают мнение ведущих зарубежных исследователей, оценивающих участие ЦМА в развитии деменции на уровне 45% [10, 18]. Значительным шагом в консолидации усилий ученых и стандартизации исследований по уточнению роли ЦМА в развитии КР стали принятые в 2013 г. международной экспертной группой МРТ-стандарты исследования ЦМА при старении и нейродегенерации (STandards for Reporting Vascular changes

on nEuroimaging – STRIVE) [10]. Помимо классических проявлений ЦМА – гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) (ранее – лейкоареоз) и лакун, – стандарты включают острые и подострые (недавние) малые субкортикальные инфаркты, расширенные периваскулярные пространства, микрокровоизлияния, поверхностный корковый сидероз и атрофию головного мозга, а также предлагают унифицирование терминологии и оценки признаков. В настоящее время прижизненная верификация смешанных форм КР, обусловленных нейродегенерацией и ЦМА, затруднена, как и понимание механизмов взаимного влияния на развитие КР [19, 20]. Предположение об их коморбидности, как правило, основывается на особенностях КР, а именно – на одновременном присутствии характерных для болезни Альцгеймера амнестических нарушений [21] и характерных для ЦМА дисрегуляторных нарушений [22], а также на несоответствии тяжести КР и выраженности сосудистых изменений в мозге по данным МРТ.

Цель исследования: изучить структуру и тяжесть КР и сосудистые факторы риска у больных с когнитивными жалобами и МРТ-изменениями, соответствующими ЦМА по критериям STRIVE.

Материалы и методы

В исследование включались все больные, прошедшие МРТ-обследование в отделе лучевой диагностики ФГБНУ НЦН с января 2016 г. по декабрь 2017 г. и удовлетворяющие следующим критериям:

- возраст больных 46–69 лет;
- обоснование проведения МРТ – наличие жалоб на КР (снижение памяти, внимания, замедление мышления и др.);
- изменения на МРТ, соответствующие ЦМА по критериям STRIVE [10]. Больных с ГИБВ стадии Fazekas 1 включали в исследование при наличии АГ 2 и 3 степеней и/или ≥ 1 лакунарного инфаркта;
- отсутствие ЦМА вследствие других самостоятельных причин (генетических, воспалительных, тромбофилических, системных, токсических, тяжелой мигрени в анамнезе).

Критерии исключения:

- деменция, выраженность которой затрудняет проведение исследования;
- вероятная болезнь Альцгеймера по критериям NIA-AA

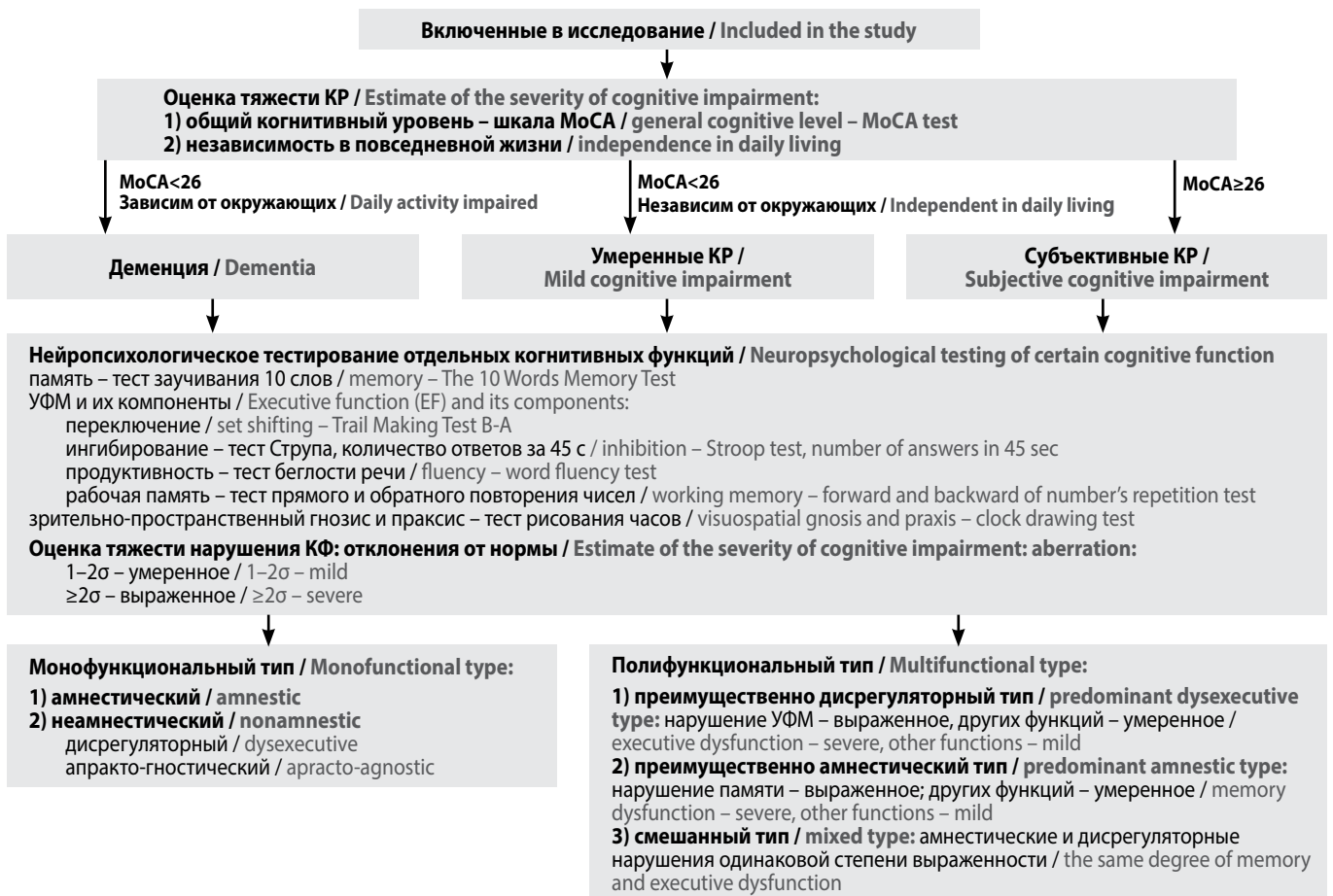


Рис. 1. Дизайн исследования структуры и тяжести КР у пациентов с ЦМА

Fig. 1. Design of the study of structure and severity of cognitive impairment in patients with small vessel disease

для умеренных КР (УКР) [21] и деменции [23];

- иные причины инсульта и поражения мозга;
- наличие афазии;
- атеросклеротическое поражение экстра- или интракраниальных артерий >50%;
- тяжелая соматическая патология – кардиальная (фракция выброса <50%), метаболическая (сахарный диабет 1-го типа, сахарный диабет 2-го типа с тяжелыми сосудистыми осложнениями и инсулинотерапией), почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин), некомпенсированные нарушения функции щитовидной железы и т.д.;
- противопоказания для МРТ-исследования.

В исследование было включено 96 больных (31 мужчина, 65 женщин, средний возраст 61,0±6,6 года). Группу контроля составили 23 здоровых добровольца, сопоставимых по полу (8 мужчин, 15 женщин), возрасту (58±6 лет) и уровню образования, без МРТ-признаков патологии головного мозга и когнитивных жалоб.

Всем больным проводились общее, неврологическое и нейропсихологическое обследования, оценка независимости в повседневной жизни, депрессии и тревоги, МРТ головного мозга. Исследование и его протокол были одобрены локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Общее обследование включало оценку возраста, пола, образования, наличие факторов риска, обшклинических проявлений, основных лабораторных показателей. У всех больных анализировали наличие классических факторов риска цереброваскулярных заболеваний: АГ, сахарного диабета, гиперхолестеринемии, ожирения и курения. Степень АГ оценивали согласно рекомендациям рабочей группы по лечению АГ Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов (ESH/ESC 2013): АГ 1 степени – систолическое артериальное давление (САД) 140–159 и/или диастолическое АД (ДАД) 90–99 мм рт. ст., АГ 2 степени – САД 160–179 и/или ДАД 100–109 мм рт. ст., АГ 3 степени – САД ≥180 и/или ДАД ≥110 мм рт. ст. Сахарный диабет оценивали по его наличию/отсутствию. Гиперхолестеринемия определяли как случайно выявленное лабораторное повышение холестерина (>6,2 ммоль/л) или компенсированные цифры на фоне лечения. Ожирение диагностировали на основании результатов измерения индекса массы тела.

Нейропсихологическое обследование основывалось на применении шкал и тестов, наиболее часто используемых в практике невролога (рис. 1).

Тяжесть КР определяли по следующим критериям:

- 1) общий когнитивный уровень по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (МоСА) – с наличием или отсутствием КР (соответственно, менее или более 26 баллов) [24];
- 2) независимость в повседневной жизни [25].

Таблица 1. Нормальные значения использованных когнитивных тестов
Table 1. Normal values of the used cognitive tests

Тест / Test	Норма / Norm	Умеренное нарушение / Mild impairment (1–2σ)	Выраженное нарушение / Severe impairment (≥2σ)
Тест «заучивания 10 слов» Лурии, отсроченное воспроизведение (количество слов) / The Luria test of «memorizing 10 words», delayed playback (the number of words)	10–7	6	≤5
Тест ТМТ В-А, с / TMT B-A, s	≤75	76–96	≥97
Струп-тест за 45 с (количество ответов) / Stroop test for 45 sec (number of answers)	≥30	29–21	≤20
Тест на беглость речи за 60 с (количество слов) / Speech fluency test in 60 s (number of words)	≥10	9–7	≤6
Прямое и обратное повторение чисел, баллы / Direct and reverse number repetition, points	2	1	0
Тест рисования часов, баллы / The test of drawing hours, points	≥8	7–5	≤4

Больные были разделены на 3 группы: 1-я группа – деменция (MoCA<26 и утрата независимости в повседневной жизни; при этом утрата сложной инструментальной деятельности оценивалась как легкая деменция и утрата основной повседневной деятельности – как умеренная деменция); 2-я группа – УКР (MoCA<26, независимость в повседневной жизни); 3-я группа – субъективные КР (СубКР) КР (MoCA≥26) [25].

У всех участников исследования оценивали когнитивные функции (КФ):

- 1) память – тест заучивания 10 слов [26];
- 2) УФМ и ее компоненты: переключаемость (Trail Making Test В-А, ТМТ В-А) [27], ингибирование (тест Струпа, количество ответов за 45 с) [28], продуктивность (тест беглости речи, количество слов за 60 с) [26], рабочая память (тест прямого и обратного повторения чисел) [29]. Тяжесть нарушения УФМ определяли по тесту с более низким результатом;
- 3) зрительно-пространственный гнозис и праксис – тест рисования часов: оценивали конструктивный праксис (самостоятельное изображение рисунка по инструкции) и зрительно-пространственный гнозис (правильное расставление стрелок с заданным исследователем временем) [30].

Продолжительность обследования одного пациента составила 40–60 мин. В случаях, когда пациент не мог выполнить задание, ему присваивалось минимальное для данного теста значение. Тяжесть нарушения каждой КФ определяли по отклонению от нормы в соответствии с критериями Международной ассоциации сосудистых поведенческих и когнитивных расстройств (VASCOG): отклонение 1–2σ соответствовало умеренному нарушению, >2σ – выраженному нарушению КФ [22].

В качестве нормы использовались данные, полученные в группе контроля (табл. 1).

По результатам тестирования КР, имевшиеся у пациентов, были разделены на моно- и полифункциональные [31]. При определении типа КР учитывались рекомендации VASCOG (2014) о равнозначности нарушений памяти и других КФ [22].

Среди монофункциональных типов КР были выделены:

- дисрегуляторный (нарушение УФМ по любому из использованных тестов);

- амнестический;
- апракто-гностический.

Среди полифункциональных типов КР:

- преимущественно дисрегуляторный (выраженное нарушение УФМ по любому из использованных тестов, умеренное – остальных функций);
- преимущественно амнестический тип (выраженное нарушение памяти, умеренное – остальных функций);
- смешанный (равная степень нарушения памяти и УФМ).

У всех больных оценивали выраженность тревоги и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS с выделением клинической (>11 баллов), субклинической (8–10 баллов) тревоги/депрессии и с отсутствием эмоциональных нарушений (<8 баллов) [32].

MPT-исследование головного мозга проводили на томографе «Siemens MAGNETOM Verio» с величиной магнитной индукции 3 Тл. Для обеспечения стандартов исследования STRIVE в протокол сканирования включены следующие режимы:

- 1) T2-спиновое эхо в аксиальной проекции, TR – 4000 мс, TE – 118 мс, толщина среза – 5 мм, межсрезовый интервал – 1,5 мм; время исследования – 2 мин 2 с;
- 2) 3D FLAIR с изотропным вокселем (1×1×1 мм) в сагитальной проекции с последующей реконструкцией изображений во всех трех плоскостях, TR – 6000 мс, TE – 395 мс; время исследования – 7 мин 12 с;
- 3) 3D T1-mpr в сагитальной проекции для получения изотропных анатомических данных, TR – 1900 мс, TE – 2,5 мс; толщина среза – 1 мм; межсрезовый интервал – 1 мм; время исследования – 4 мин 16 с;
- 4) диффузионно-взвешенные изображения в аксиальной плоскости, TR – 4000 мс, TE – 100 мс, толщина среза – 4 мм, межсрезовый интервал – 1,2 мм, время исследования – 1 мин 20 с;
- 5) SWI (Susceptibility Weighted Imaging) – режим изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости для оценки наличия и распространенности микрокровоизлияний с получением 88 аксиальных срезов фазовых и магнитудных изображений с толщиной среза 1,2 мм, а также mIP-изображений (minimum intensity projection, проекции минимальных интенсивностей) с толщиной среза 9,6 мм; TR – 28 мс, TE – 20 мс, поле обзора – 179×230 мм, матрица – 448×297 пикселей, время исследования – 8 мин 12 с.

При анализе МРТ оценивали основные проявления ЦМА в соответствии с критериями STRIVE: острые и подострые (недавние) малые субкортикальные инфаркты, лакуны, ГИБВ, расширенные периваскулярные пространства, микрокровоизлияния, поверхностный корковый сидероз и атрофия головного мозга. Качественный анализ данных МРТ проводили два опытных нейрорентгенолога, в случае расхождения результатов окончательное решение принималось совместно с независимым нейрорентгенологом с опытом работы по специальности более 20 лет.

В оцениваемой группе отсутствовали больные с острыми и подострыми (недавними) малыми субкортикальными инфарктами, поэтому в качестве характеристики группы будут представлены только следующие основные признаки: лакуны, ГИБВ, микрокровоизлияния и атрофия головного мозга. Лакуны подсчитывали отдельно в подкорковых структурах и в белом веществе полушарий головного мозга. В соответствии с их количеством (<5, 5–10, >10) больные были разделены на подгруппы. ГИБВ оценивали качественно по шкале Fazekas (стадии 0–3) и количественно полуавтоматическим методом с использованием пакетов SPM8 и LST [33] на базе MATLAB 2013a (8.1.0.604) и ИТК-SNAP. Микрокровоизлияния подсчитывали в передней лобной, задней лобной, теменной, височной, затылочной долях правого полушария головного мозга и подкорковых структурах. В соответствии с их количеством (<5, 5–10, >10) больные были разделены на подгруппы. Общую атрофию головного мозга оценивали методом повоксельной морфометрии. Анатомические 3D-T1 данные обрабатывали автоматически с помощью пакета программ SPM12. Маркером атрофии головного мозга служило отношение общего объема мозга к общему интракраниальному объему.

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения IBMSPSS 23.0 и R3.4.3. Основными показателями для категориальных и порядковых переменных были частота и доля (%), для нормально распределенных количественных переменных – среднее и его стандартное отклонение, для количественных переменных, распределение которых не соответствовало нормальному, – медиана, 1-й и 3-й квартили. Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Качественные показатели по уровням группирующих переменных сравнивали при помощи критерия χ^2 или точного критерия Фишера. В случае таблиц сопряженности более 2×2 проводили дополнительные сравнения во вложенных таблицах с последующей поправкой на множественность сравнений по Бонферрони.

Количественные показатели сравнивали одномерным дисперсионным анализом с последующим попарным сравнением (между уровнями группирующей переменной) с поправкой по методу наименьшей значимой разницы. В случае показателей, распределенных не нормально, проводили сравнения критерием Краскела–Уоллиса с последующими попарными сравнениями по Манну–Уитни с поправкой Бонферрони.

Результаты

КР соответствовали легкой и умеренной деменции у 15 (15,5%) пациентов, УКР выявлены у 46 (48%) пациентов; у 35 (36,5%) пациентов СубКР. Сравнение пациентов с ЦМА и лиц из группы контроля по исследованным параметрам представлено в табл. 2.

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных ЦМА с разной тяжестью КР и лиц группы контроля

Table 2. Characteristics of patients with small vessel disease with different severity of CI and control (fraction (%))

Показатель / Index	Контроль / Control (n=23)	СубКР / SubCI (n=35)	УКР / MCI (n=46)	Деменция / Dementia (n=15)	p
Возраст, годы / Age, years, <i>M±SD</i>	58±6	59,7±7,2	61,5±6,2	62,3±5,9	>0,05
Женский пол / Female, n (%):	15 (68,2)	27 (77,1)	32 (69,6)	5 (33,3)	0,031
Образование, годы / Education, years, <i>M±SD</i>	15,8±2,1	15,1±1,9	13,4±2,4	14,9±2,7	0,002
Тревога / Anxiety, n (%):					
нет / no	18 (81,8)	19 (55,9)	26 (59,1)	12 (85,7)	0,047
субклиническая / subclinical	4 (18,2)	8 (23,5)	6 (13,6)	1 (7,1)	
клиническая / clinical	0	7 (20,6)	12 (27,3)	1 (7,1)	
Депрессия / Depression, n (%):					
нет / no	20 (90,9)	23 (67,6)	21 (47,7)	8 (57,1)	0,014
субклиническая / subclinical	2 (9,1)	8 (23,5)	11 (25)	3 (21,4)	
клиническая / clinical	0	3 (8,8)	12 (27,3)	3 (21,4)	
АГ / Arterial hypertension, n (%):					
нет / no	13 (56,5)	6 (17,6)	7 (15,2)	0	<0,0005
1 степень / grade 1	5 (21,7)	6 (17,6)	4 (8,7)	2 (13,3)	
2 степень / grade 2	4 (17,4)	10 (29,4)	11 (23,9)	2 (13,3)	
3 степень / grade 3	1 (4,3)	12 (35,3)	24 (52,2)	11 (73,3)	
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, n (%):	0	4 (11,4)	10 (21,7)	3 (20)	0,055
Гиперхолестеринемия / Hypercholesterolemia, n (%):	–	12 (46,2)	21 (56,7)	5 (41,6)	0,81
Ожирение / Obesity, n (%):	3 (23)	15 (50)	12 (38,7)	6 (54,5)	0,71
Курение / Smoking, n (%):	7 (30,4)	14 (40)	7 (15,2)	4 (26,7)	0,098
Фибриноген / Fibrinogen, n (%):	–	11 (42,3)	13 (38,3)	5 (41,6)	0,23

Таблица 3. Сравнительные МРТ-данные пациентов с ЦМА с разной тяжестью КР
Table 3. Comparative MRI data of patients with small vessel disease with different severity of CI and control

Показатель / Index	СубКР / SubCI (n=35)	УКР / MCI (n=46)	Деменция / Dementia (n=15)	p
Выраженность ГИБВ / Severity of white matter hyperintensity (WMH), n (%):				0,004
стадия 1 Fazekas / Fazekas grade 1	12 (35,3)	10 (22,2)	0	
стадия 2 Fazekas / Fazekas grade 2	11 (32,4)	18 (40)	2 (13,3)	
стадия 3 Fazekas / Fazekas grade 3	11 (32,4)	17 (37,8)	13 (86,7)	
Средний объем ГИБВ, мм ³ / Mean volume of WMH, mm ³	19150,50	19537,39	40465,30	0,006
Лакуны в подкорковых структурах / Lacunas in the subcortical structures, n (%):				0,008
нет / no	27 (79,4)	30 (66,7)	4 (26,7)	
<5	4 (11,8)	5 (11,1)	3 (20)	
5–10	2 (5,9)	3 (6,7)	4 (26,7)	
>10	1 (2,9)	7 (15,6)	4 (26,7)	
Лакуны в белом веществе полушарий мозга / Lacunas in the subcortical white matter, n (%)				0,001
нет / no	22 (64,7)	25 (55,6)	4 (26,7)	
<5	8 (23,5)	8 (17,8)	0	
5–10	1 (2,9)	6 (13,3)	2 (13,3)	
>10	3 (8,8)	6 (13,3)	9 (60)	
Микрокровоизлияния в подкорковых структурах / Microbleeds in the subcortical structures, n (%):				0,003
нет / no	27 (81,8)	28 (70)	4 (30,7)	
<5	3 (9,1)	6 (15)	1 (7,7)	
5–10	2 (6,1)	2 (5)	2 (15,4)	
>10	1 (3)	4 (10)	6 (46,2)	
Микрокровоизлияния в белом веществе полушарий мозга / Microbleeds in the subcortical white matter, n (%)				0,0001
нет / no				
лобная доля / frontal lobe	28 (84,8)	35 (85,4)	4 (30,8)	
теменная доля / parietal lobe	28 (84,8)	34 (82,9)	4 (30,8)	
височная доля / temporal lobe	29 (87,9)	32 (78)	4 (30,8)	
<5				0,001
лобная доля / frontal lobe	4 (12,1)	5 (12,2)	4 (30,8)	
теменная доля / parietal lobe	2 (6,1)	4 (9,8)	2 (15,4)	
височная доля / temporal lobe	1 (3,0)	6 (14,6)	2 (15,4)	
5–10				0,001
лобная доля / frontal lobe	1 (3)	1 (2,4)	2 (15,4)	
теменная доля / parietal lobe	0	1 (2,4)	1 (7,7)	
височная доля / temporal lobe	1 (3)	1 (2,4)	1 (7,7)	
>10				0,0001
лобная доля / frontal lobe	0	0	3 (23,1)	
теменная доля / parietal lobe	3 (9,1)	2 (4,9)	6 (46,2)	
височная доля / temporal lobe	2 (6,1)	2 (4,9)	6 (46,2)	
Общая атрофия мозга / Total brain atrophy, M±SD	0,69±0,05	0,67±0,06	0,62±0,045	0,0001

Имелась тенденция нарастания тяжести КР с возрастом, однако различия не были достоверными. Продолжительность образования была ниже у пациентов с УКР и деменцией. У больных с СубКР чаще развивалась тревога, при деменции – депрессия, тогда как при УКР в равной степени имели место тревога и депрессия. Среди классических сосудистых факторов риска выявлено преобладание АГ 3 степени (73,3%) у больных с деменцией.

Результаты МРТ головного мозга у больных с ЦМА и разным состоянием КФ представлены в табл. 3.

У больных с СубКР с одинаковой частотой отмечались 1-я, 2-я и 3-я стадии поражения белого вещества головного мозга по Fazekas, у больных с УКР преобладали 2-я и 3-я стадии (40% и 37,8% соответственно), при деменции у большинства больных (86,7%) выявлялась АГ 3 степени и у остальных пациентов – 2 степени (13,3%). Преобладание АГ 3 степени, как и более тяжелое поражение белого вещества по Fazekas, статистически значимо были ассоциированы только с группой деменции. Объем ГИБВ на МРТ при деменции двукратно превышал таковой у больных с СубКР и с УКР. Лакуны в подкорковых структурах и/или в белом веществе полушарий головного мозга выявлены у 46 (48,4%) больных с ЦМА. У больных с деменцией, в отличие от больных с СубКР и пациентов с УКР, статистически значимо чаще имелось более 5 лакун в подкорковых структурах (53,4%) и в белом веществе полушарий головного мозга (73,3%). Больные с деменцией статистически значимо чаще имели более 10 микрокровоизлияний как в подкорковых структурах (46,2%), так и в белом веществе разных долей головного мозга (23,1–46,2%) преимущественно юкстакортикального расположения (т.е. без вовлечения U-образных волокон).

Нарушения УФМ и памяти преобладали как на стадии УКР, так и на стадии деменции (рис. 2). Нарушения праксиса и гнозиса встречались реже и имели тенденцию к нарастанию по мере усиления КР. Нарушения УФМ при УКР были представлены трудностями переключаемости, ингибирования, вербальной продуктивности и снижением рабочей памяти. На стадии деменции нарушения всех компонентов УФМ нарастали с сохранением преобладания трудностей переключаемости.

Изолированное нарушение отмечено только для УФМ, одновременное нарушение всех исследованных функций (УФМ + память + праксис и гнозис) – у 24,6% пациентов; у остальных больных отмечено их различное сочетание (рис. 3). Типы КР отличались при УКР и деменции ($p=0,001$). УКР были представлены изолированным дисрегуляторным типом, преимущественно дисрегуляторным типом, преимущественно амнестическим типом и смешанным типом. В структуре деменции преобладали смешанный, преимущественно дисрегуляторный и преимущественно амнестический типы.

Анализ встречаемости разных типов КР в различных возрастных периодах (46–50, 51–55 и т.д.) не выявил достоверных различий ($p=0,7$). Среди всех исследованных КФ и компонентов УФМ достоверное нарастание КР с увеличением возраста на 5 лет выявлено только в переключаемости УФМ (тест ТМТ В-А) ($p=0,001$).

У пациентов с нормальными результатами скринингового исследования по шкале МоСа дополнительно было проведено тестирование отдельных КФ. У 18 (51,4%) из 35 больных выявлены отклонения 1–2σ от нормальных значений

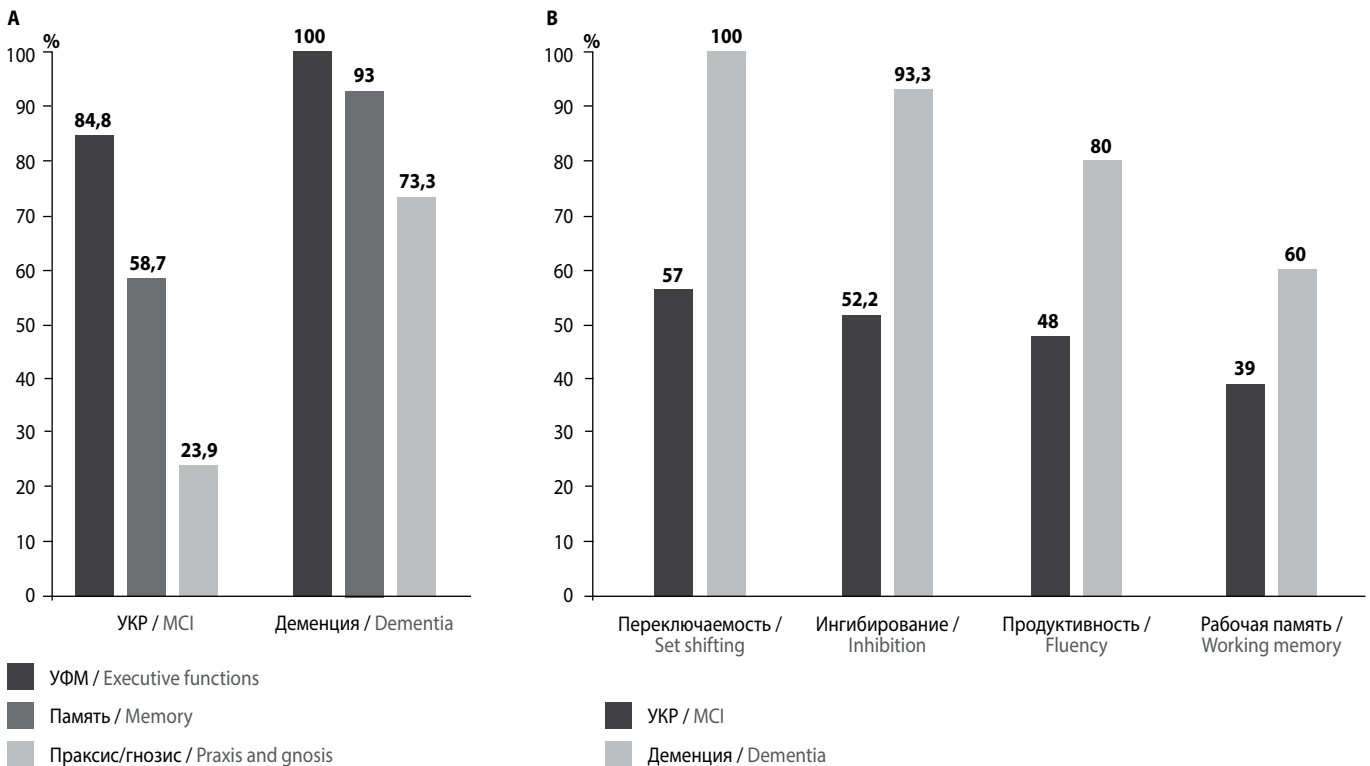


Рис. 2. Нарушения КФ (А) и компонентов УФМ (В) при УКР и деменции

Fig. 2. Impairment of cognitive function (A) and components of the executive functions (B) in patients with MCI and dementia

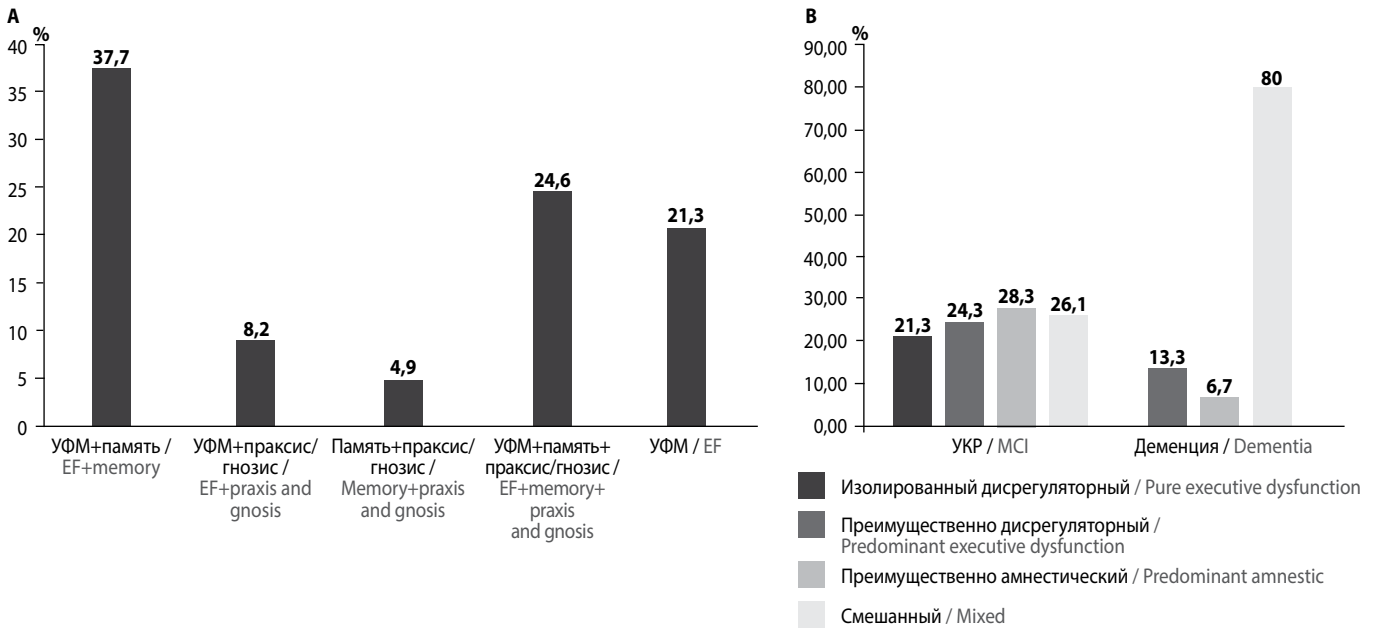


Рис. 3. Сочетанное нарушение КФ (А) и типы КР (В) при УКР и деменции

Fig. 3. Combined impairment of cognitive function (A) and types of CI (B) in patients with MCI and dementia

Таблица 4. Нарушения КФ и компонентов УФМ у 35 больных с суммой баллов по шкале МоСА ≥ 26

Table 4. Impairment of cognitive function and components of the executive functions in 35 patients with MoCA ≥ 26

КФ / Cognitive function	Больные / Patients	
	n	%
УФМ / Executive functions, в том числе / including:	16	45,7
переключаемость / set shifting	8	22,8
ингибирование / inhibition	8	22,8
продуктивность / fluency	4	11,4
рабочая память / working memory	8	22,8
Память / Memory	6	17,2
Праксис и гнозис / Praxis and gnosis	0	0

в одной или нескольких КФ, что позволяло диагностировать у них УКР. У остальных 17 больных отклонения от нормы не превышали 1σ, что при наличии когнитивных жалоб соответствовало СубКР. У большинства больных выявлено нарушение УФМ, в основном представленное трудностями переключаемости и ингибирования или одновременным отклонением в разных компонентах (табл. 4).

Разные подгруппы этих пациентов с суммой баллов по шкале МоСА ≥ 26 не различались по уровню тревоги и депрессии. После дополнительного тестирования КФ у больных с суммой баллов по МоСА ≥ 26 структура состояния КФ у больных с ЦМА изменилась следующим образом: УКР – 66,7%, деменция – 15,5%, СубКР – 17,7%.

Обсуждение

Впервые в России было проведено исследование с использованием международных стандартов диагностики ЦМА, принятых для старения и нейродегенерации (STRIVE, 2013) [10],

с целью изучения структуры и тяжести КР, связанных с признаками поражения мелких сосудов у больных с жалобами на КР. Выполнение данного исследования потребовало некоторых методических уточнений по включению в группу и определению типа КР, поскольку в настоящее время нет рекомендаций по диагностике смешанных форм, характеризующихся одновременным дегенеративным и сосудистым поражением (ЦМА), кроме МРТ-критериев, используемых в данном исследовании.

Выбранный возрастной диапазон (46–69 лет) позволял исключить ЦМА, связанную с более ранней наследственной патологией. Включение более старших больных могло бы привести к нивелированию особенностей КР, связанных с ЦМА и имеющих место в среднем и пожилом возрасте. Поскольку исследование предполагало оценку нейропсихологического профиля больных с МРТ-признаками ЦМА вне зависимости от того, является ли вариант чисто сосудистым или смешанным, критерии для сосудистых КР использоваться не могли. Так, в соответствии с критериями Международной ассоциации сосудистых поведенческих и когнитивных расстройств VASCOG (2014), диагностика сосудистых КР, связанных с поражением мелких сосудов, основывается на наличии дисрегуляторных КР и изменений на МРТ, соответствующих стадиям 2 и 3 Fazekas [22]. В данное исследование были включены больные с ранней ЦМА, соответствующей стадии 1 Fazekas, при наличии у них когнитивных жалоб и лакун – специфического маркера ЦМА и/или такого фактора риска ЦМА, как АГ 2 и 3 степеней. Ранее нами у больных 40–59 лет с впервые выявленной асимптомной АГ была показана связь МРТ-изменений, соответствующих ранней ЦМА, с субклинической депрессией, тревогой и трудностями запоминания [34, 35], что обосновывает включение ранних форм для исследования их нейропсихологического профиля.

Особенностью дизайна исследования была оценка тяжести КР с помощью общепринятого скринингового теста МоСА (при одновременном учете самостоятельности в повсе-

дневной жизни) и тестов для определенных КФ. Данный подход показал свою состоятельность, поскольку позволил объективизировать жалобы больных и диагностировать в значительной части случаев УКР у больных, показавших нормальные значения в скрининговом исследовании. Это указывает на необходимость использования у пациентов с когнитивными жалобами наряду со скрининговой шкалой также и тестирования КФ, соответствующих профилю жалоб. Среди обследованных пациентов соотношение деменции, УКР и СубКР составило 15,5, 66,7 и 17,7%. Трудности сопоставления этих результатов с другими исследованиями состоят в неоднородности критериев включения и различиях в дизайнах исследований, в том числе в возрасте пациентов и критериях КР. Наши данные о встречаемости деменции у пациентов с ЦМА близки к таковым, полученным в международных исследованиях, – 14% [8] и 22% [36], а также в российском исследовании ПРОМЕТЕЙ (2006) – 25,2% пожилых больных с КР [37]. В то же время в нашем исследовании выявлено большее количество пациентов с недементными КР по сравнению с приведенными исследованиями – 66,7% против 23% [8], 42% [36] и 43% [37]. В исследовании с оценкой типа КР среди больных с УКР, как и в нашей работе, преобладали дисрегуляторные нарушения, а при деменции – смешанные [9, 38, 39].

Нами показано отсутствие достоверной связи возраста как немодифицируемого фактора риска с КР. Это может быть объяснено как верхним возрастным ограничением, так и невключением случаев с тяжелой деменцией. С другой стороны, это свидетельствует о доминировании в данном возрастном диапазоне потенциально модифицируемых факторов риска, что требует их уточнения и контроля с целью сдерживания прогрессирования ЦМА и КР. В исследовании установлено, что уровень образования был ниже у пациентов с УКР и деменцией по сравнению обследуемыми с неизменными КФ, что согласуется с данными о протективной роли образования в создании когнитивного резерва [40].

Не было получено достоверной связи классических сосудистых факторов риска (сахарного диабета, гиперхолестеринемии, курения) с развитием ЦМА и КР. Данные литературы в отношении их влияния на развитие ЦМА противоречивы [41]. Среди классических сосудистых факторов риска лишь наличие АГ 3 степени оказалось значимым для развития деменции. Однако обращает внимание, что у 27% пациентов с деменцией была АГ 1 или 2 степени, имелись случаи УКР без АГ или с АГ легкой степени и в целом отсутствовали различия в тяжести АГ у больных с УКР или с СубКР. Ранее в многочисленных исследованиях были уточнены особенности АГ, ассоциированные с поражением мозга [3, 7, 42–45]. Однако, в соответствии с результатами данного исследования, особенности АГ, вероятно, не являются единственным фактором поражения мозга. В связи с этим интерес представляют результаты Оксфордского проекта по изучению памяти и старения (ОРТІМА). При анализе 161 аутопсий была подтверждена роль ЦМА в развитии деменции у пожилых, но в то же время связь ее выраженности с тяжестью АГ отсутствовала при одновременном наличии морфологических признаков болезни Альцгеймера [46]. С другой стороны, у больных без АГ или с легкой АГ изменения, соответствующие ЦМА, могут свидетельствовать о значении (нейро)гуморальных факторов регуляции сосудистой стенки на уровне микроциркуляторного церебрального русла, оказывающих повреждающее действие на сосудистую стенку и способствующих развитию ЦМА. Эти

же факторы могут лежать в основе различных гемодинамических вариантов АГ.

Хотя целью данного исследования не являлось уточнение связи МРТ-признаков с КР, а лишь оценка их наличия для диагностики ЦМА, следует отметить, что по их выраженности (преобладание стадии 3 Fazekas, большой объем ГИБВ, число лакун >10 и более 10 микрокровоизлияний в подкорковых структурах и белом веществе полушарий головного мозга) достоверно выделялась лишь группа пациентов с деменцией, что совпадает с результатами предыдущих исследований [3–5, 39, 47–50]. В то же время выраженность признаков ЦМА у больных с УКР и СубКР не различалась. Это может объясняться разным расположением ГИБВ по отношению к проводящим путям, разными выраженностью и сочетанием признаков повреждения мозга, спецификой механизмов микроструктурного повреждения у конкретных пациентов или иных механизмов, что требует отдельного анализа.

В приведенном исследовании использовался модифицированный подход в определении типов КР. В настоящее время в большинстве клинических исследований он основывается на приоритете нарушений памяти над другими КФ и учете этиопатогенеза: амнестический (моно- и полифункциональный тип) с нарушением памяти любой степени выраженности соответствует дегенеративному генезу КР, неамнестический – сосудистому [21, 23, 51, 52]. Использование рекомендаций VASCOG (2014) [22] о равнозначности нарушений памяти и других КФ и оценки тяжести КР по степени отклонений от нормы позволило нам количественно оценить функции и определить тип КР, исходя из преимущественно или изолированно нарушенной КФ по отношению к другим КФ.

Структура типов КР различалась при УКР и деменции. При деменции у большинства пациентов отмечались смешанные типы КР (80%), что при наличии ранее описанной связи деменции с АГ 3 степени может быть объяснено распространенностью поражения с нарушением интегративной деятельности мозга. Кроме того, для больных с деменцией был характерен меньший уровень тревожности, чем для больных с УКР и СубКР, что связано, по-видимому, с выраженностью снижения критики и интеллекта при деменции и невозможностью осознать и оценить свой дефект и общую личную ситуацию. С другой стороны, исключение из исследования больных с тяжелой деменцией не позволяет однозначно делать заключение об отсутствии роли дегенерации в развитии деменций со смешанными КР у больных с признаками ЦМА. При УКР только в половине случаев выявлялись изолированные или преимущественно дисрегуляторные нарушения, описанные для сосудистой субкортикальной ЦМА [5, 22, 37, 39, 53–60]. В случае нарушений в компонентах УФМ они совпадали с результатами других исследований, указывающих на трудности переключаемости и ингибиторного контроля [59]. Используемый нами для оценки переключаемости тест ТМТ В-А ранее показал наибольшую чувствительность в оценке как переключаемости, так и УФМ в целом при ЦМА [61]. Данные особенности УКР, учитывая отсутствие их связи с сосудистыми факторами риска, позволяют предполагать значение в их развитии разных структурных и функциональных механизмов. Результаты нашего исследования созвучны с выводами метаанализа 47 исследований КР при субкортикальной ЦМА [62]. Авторы делают заключение о гораздо более сложном нейropsychологическом профиле ЦМА, чем это считалось ранее, что объясняют перекрытием нейрон-

ных сетей, участвующих в выполнении разных когнитивных задач. Однако очевидной необходимостью является также уточнение роли в снижении памяти при ЦМА дегенеративного компонента. Это согласуется с результатами нейроморфологических исследований деменции, свидетельствующими о доминировании смешанных форм (альцгеймеровская патология и патология мелких сосудов) [16, 17], а также с данными о высоком соответствии прижизненной диагностики амнестических нарушений морфологически выявляемым признакам болезни Альцгеймера (71% случаев); напротив, при дисрегуляторных нарушениях совпадение прижизненной диагностики и морфологических изменений субкортикальной ЦМА отмечено только в 45% случаев [38].

Список литературы/References

1. Kalashnikova L.A. [Infarcts of the brain: clinical-computer tomography study: med. sci. diss.]. Moscow, 1981. (In Russ.)
2. Kalashnikova L.A., Kadykov A.S., Gulevskaya T.S. et al. [Cognitive impairment and dementia in subcortical arteriosclerotic encephalopathy in elderly and senile adults]. *Klinicheskaya gerontologiya* 1996; (1): 22–26 (In Russ.)
3. Kalashnikova L.A., Kulov B.B. [Risk factors for subcortical arteriosclerotic encephalopathy]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Insult* 2002; 7: 3–8. (In Russ.)
4. Gulevskaya T.S., Popova S.A. [Hypertensive dyscirculatory encephalopathy: pathomorphological and neuroradiologic diagnostics]. *Klinicheskii vestnik* 1995; (2): 60–63. (In Russ.)
5. Yakhno N.N., Levin O.S., Damulin I.V. [Comparison of clinical and MRI data with discirculatory encephalopathy. Message 2: cognitive impairment]. *Nevrologicheskii zhurnal* 2001; 6(3): 10–19. (In Russ.)
6. O'Brien J.T., Wiseman R., Burton E.J. et al. Cognitive associations of subcortical white matter lesions in older people. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 977: 436–444. DOI: j.1749-6632.2002.tb04849.x. PMID: 12480784.
7. Starchina Yu.A., Parfenov V.A., Chazova I.E. et al. [Cognitive impairment in patients with arterial hypertension]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2008; 108(4): 19–23. (In Russ.)
8. LADIS Study Group. 2001–2011: A decade of the LADIS (leukoaraiosis and DISability) study: What have we learned about white matter changes and small-vessel disease? *Cerebrovasc Dis* 2011; 32: 577–588. DOI: 10.1159/000334498. PMID: 22279631.
9. Lawrence A.J., Patel B., Morris R.G. et al. Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in stroke (SCANS) study. *PLoS One* 2013; 8: e61014. DOI: 10.1371/journal.pone.0061014. PMID: 23613774.
10. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol* 2013; 12: 483–497. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7. PMID: 23602162.
11. O'Sullivan M., Jones D.K., Summers P.E. et al. Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology* 2001; 57: 632–638. DOI: 10.1212/WNL.57.4.632. PMID: 11524471.
12. Lammie G.A., Brannan F., Slattery J., Warlow C. Nonhypertensive cerebral small-vessel disease. An autopsy study. *Stroke* 1997; 28: 2222–2229. PMID: 9368569.
13. Kalaria R.N., Ballard C. Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13(Suppl 3): S115–S123. DOI: 10.1097/00002093-199912003-00017. PMID: 10609690.
14. Iadecola C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol* 2010; 120: 287–296. DOI: 10.1007/s00401-010-0718-6. PMID: 20623294.
15. Attems J., Jellinger K.A. The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease – lessons from pathology. *BMC Med* 2014; 12: 206. DOI: 10.1186/s12916-014-0206-2. PMID: 25385447.
16. Deramacourt V., Slade J.Y., Oakley A.E. et al. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. *Neurology* 2012; 78: 1043–1050. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824e8e7f. PMID: 22377814.
17. Grinberg L.T., Nitrini R., Suemoto C.K. et al. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: a clinicopathological study. *Clinics (San Paulo)* 2013; 68: 1140–1145. DOI: 10.6061/clinics/2013(08)13. PMID: 24037011.
18. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 2672–2713. DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496. PMID: 21778438.
19. Damulin I.V. The problem of mixed dementia: "vascularization" of Alzheimer's disease and "Alzheimerization" of vascular dementia. In: *Cognitive disorders: modern aspects of diagnosis and treatment*. Moscow, 45–46. (In Russ.)
20. Bogolepova A.N. [The modern concept of mixed dementia]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2015; 115(5): 120–126. DOI: 10.17116/jnevro201511551120-126. (In Russ.)

Проведенное нами исследование нейропсихологического профиля и классических сосудистых факторов риска у больных с когнитивными жалобами и изменениями на МРТ, соответствующими ЦМА, позволило уточнить структуру КР и их профиль, обозначив актуальность проведения исследований иных факторов риска, биомаркеров и механизмов прогрессирующего поражения мозга. Использование единых стандартов диагностики ЦМА может консолидировать усилия исследователей в изучении данных аспектов и выработке стратегии профилактики.

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

21. Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D. et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 270–279. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.008. PMID: 21514249.
22. Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J. et al. International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014; 28: 206–218. DOI: 10.1097/WAD.000000000000034. PMID: 24632990.
23. McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 263–269. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005. PMID: 21514250.
24. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bedirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. PMID: 15817019.
25. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5™)*. Arlington, 2013. 992 p.
26. Luriya A.R. *Vysshie korykovyye funktsii cheloveka* [Higher cortical functions of man] Moscow: Pub. Moscow University, 1969. 503 p. (In Russ.)
27. Lezak M.D., Howieson D.B., Loring D.J. et al. *Neuropsychological Assessment*. N.Y.: Oxford University Press, 2004. 1016 p.
28. Stroop J.R. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935; 18: 643–662. DOI: 10.1037/h0054651.
29. Wechsler D., Coalsen D.L., Raiford S.E. *WAIS-IV Technical and Interpretive Manual*. San Antonio: Pearson, 2008. 218 p.
30. Sunderland T., Hill J.L., Mellow A.M. et al. Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37: 725–729. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1989.tb02233.x. PMID: 2754157.
31. Petersen R.C. Conceptual overview. In: Petersen R.C. (ed.) *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease*. N.Y.: Oxford University Press, Inc., 2003: 1–14.
32. Zigmund A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x. PMID: 6880820.
33. Schmidt P., Wink L. LST: A lesion segmentation tool for SPM. Manual/Documentation for version 2.0.15 June 2017. URL: https://www.applied-statistics.de/LST_documentation.pdf
34. Dobrynina L.A., Gnedovskaya E.V., Sergeeva A.N. et al. [MRI changes in the brain for asymptomatic first-time diagnosed arterial hypertension]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2016; 10(3): 25–32. (In Russ.)
35. Dobrynina L.A., Gnedovskaya E.V., Sergeeva A.N. et al. [Subclinical cerebral manifestations and brain damage for asymptomatic first-time diagnosed arterial hypertension]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2016; 10(3): 33–39. (In Russ.)
36. Pavlovic A.M., Pekmezovic T., Tomic G. et al. Baseline predictors of cognitive decline in patients with cerebral small vessel disease. *J Alzh Dis* 2014; 42: S37–S43.
37. Zakharov V.V. [Russian program for the study of epidemiology and therapy of cognitive disorders in old age (Prometheus)]. *Nevrologicheskii zhurnal* 2006; 11(2): 27–32. (In Russ.)
38. Reed B.R., Mungas D.M., Kramer J.H. et al. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain* 2007; 130(Pt3): 731–739. DOI: 10.1093/brain/awl385. PMID: 17267522.
39. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. [Mild cognitive impairment in dyscirculatory encephalopathy]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2005; 105(2): 13–7. (In Russ.)
40. Livingston G., Sommerlad A., Orgetta V. et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017; 390: 2673–2734. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6. PMID: 28735855.

41. Dichgans M., Leys D. Vascular cognitive impairment. *Circ Res* 2017; 120: 573–591. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308426. PMID: 28154105.
42. Vereshchagin N.V., Suslina Z.A., Maksimova M.Yu. [Arterial hypertension and cerebrovascular pathology: a modern view of the problem]. *Kardiologiya* 2004; 44(3): 4–8. (In Russ.)
43. Suslina Z.A., Geraskina L.A., Fonyakin A.V. [Actual questions and rational approach to the treatment of arterial hypertension in the vascular pathology of the brain]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2005; 4(3): 82–87. (In Russ.)
44. Geraskina L.A., Mashin V.V., Fonyakin A.V. [Hypertensive encephalopathy, cardiac remodeling and chronic heart failure]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2006; 5(3): 22–27. (In Russ.)
45. White W.B., Wolfson L., Wakefield D.B. et al. Average daily blood pressure, not office blood pressure, is associated with progression of cerebrovascular disease and cognitive decline in older people. *Circulation* 2011; 124: 2312–2319. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.037036. PMID: 22105196.
46. Esiri M.M., Joachim C., Sloan C. et al. Cerebral subcortical small vessel disease in subjects with pathologically confirmed Alzheimer's disease: A clinico-pathological study in the Oxford Project to Investigate Memory and Ageing (OPTIMA). *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014; 28: 35–40. DOI: 10.1097/WAD.0b013e31829b72f1. PMID: 23842286.
47. Miyao S., Takano A., Teramoto J., Takahashi A. Leukoaraiosis in relation to prognosis for patients with lacunar infarction. *Stroke* 1992; 23: 1434–1438. PMID: 1412580.
48. Levin O.S. [Clinical-magnetic resonance tomography study of dyscirculatory encephalopathy with cognitive impairment: med. sci. diss.]. Moscow, 1996. (In Russ.)
49. Konovalov R.N. [Neurovisualization aspects of cognitive impairment in subcortical arteriosclerotic encephalopathy: med. sci. diss.]. Moscow, 2007. (In Russ.)
50. Bombois S., Debette S., Bruandet A. et al. Vascular subcortical hyperintensities predict conversion to vascular and mixed dementia in MCI patients *Stroke* 2008; 39: 2046–2051. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.505206. PMID: 18436882.
51. Petersen R.C., Doody R., Kurz A. et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58: 1985–1992. DOI: 10.1001/archneur.58.12.1985. PMID: 11735772.
52. Gauthier S., Reisberg B., Zaudig M. et al. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006; 367: 1262–1270. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68542-5. PMID: 16631882.
53. Román G.C., Royall D.R. Executive control function: A rational basis for the diagnosis of vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13(Suppl 3): 69–80. PMID: 10609685.
54. Cohen R.A., Paul R.H., Ott B.R. et al. The relationship of subcortical MRI hyperintensities and brain volume to cognitive function in vascular dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8: 743–752. PMID: 12240738.
55. Libon D.J., Price C.C., Davis G.K., Giovannetti T. From Binswanger's disease to leukoaraiosis: What we have learned about subcortical vascular dementia. *Clin Neuropsychol* 2004; 18: 83–100. DOI: 10.1080/13854040490507181. PMID: 15595361.
56. Nordlund A., Rolstad S., Klang O. et al. Cognitive profiles of mild cognitive impairment with and without vascular disease. *Neuropsychology* 2007; 21: 706–712. DOI: 10.1037/0894-4105.21.6.706. PMID: 17983284.
57. Preobrazhenskaya I.S., Yakhno N.N. [Vascular cognitive impairment: clinical manifestations, diagnosis, treatment]. *Neurologicheskiy zhurnal* 2007; 12(5): 45–50. (In Russ.)
58. Rosenberg G.A., Wallin A., Wardlaw J.M. et al. Consensus statement for diagnosis of subcortical small vessel disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016; 36: 6–25. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.172. PMID: 26198175.
59. Sudo F.K., Amado P., Alves G.S. et al. A continuum of executive function deficits in early subcortical vascular cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Dement Neuropsychol* 2017; 11: 371–380. DOI: 10.1590/1980-57642016dn11-040006. PMID: 29354217.
60. Wallin A., Roman C.R., Esiri D.M. et al. Update on vascular cognitive impairment associated with subcortical small-vessel disease. *J Alzheimers Dis* 2018; 62: 1417–1441. DOI: 10.3233/JAD-170803. PMID: 29562536.
61. O'Sullivan M., Morris R.G., Markus H.S. Brief cognitive assessment for patients with cerebral small vessel disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1140–1145. DOI: 10.1136/jnnp.2004.045963. PMID: 16024894.
62. Vasquez B.P., Zakzani K.K. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment not demented: a meta-analysis. *J Neuropsychol* 2015; 9: 109–136. DOI: 10.1111/jnp.12039. PMID: 24612847.

Поступила/Received 29.04.2018
Принята в печать/Accepted 31.08.2018

Со списком литературы на русском языке можно ознакомиться на сайте журнала.

Информация об авторах: Добрынина Лариса Анатольевна — д.м.н., зав. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Гаджиева Зухра Шарапудиновна — асп. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Калашникова Людмила Андреевна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Ахметзянов Булат Митхатович — асп. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Кремнева Елена Игоревна — к.м.н., н.с. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Кротенкова Марина Викторовна — д.м.н., зав. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Лагода Дмитрий Юрьевич — асп. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Забитова Марьям Руслановна — асп. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Поддубская Анна Андреевна — клинический ординатор ФГБНУ НЦН, м.н.с. ФГАУ НМИЦН им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия;
Бердалин Александр Берикович — к.м.н., н.с. лаб. анализа изображения клеточных структур МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Information about the authors: Larisa A. Dobrynina, D. Sci. (Med.), Head of the 3rd Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Zukhra S. Gadzhieva, PhD student, 3rd Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Lyudmila A. Kalashnikova, D. Sci. (Med.), Prof., principal researcher, 3rd Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Bulat M. Akhmetzyanov, PhD student, Department of neuroradiology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Elena I. Kremneva, PhD (Med.), researcher, Department of neuroradiology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Marina V. Krotchenkova, D. Sci. (Med.), Head of the Department of neuroradiology Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Dmitriy Yu. Lagoda, PhD student, Department of neurorehabilitation, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Maryam R. Zabitova, PhD student, 3rd Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Anna A. Poddubskaya, resident in neurology, Research Center of Neurology; research associate, National Medical Research Center of Neurosurgery named after N.N. Burdenko, Moscow, Russia;
Alexandr B. Beraldin, PhD, researcher, Laboratory of analysis of cell structure imaging, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Морфологические маркеры основных патогенетических вариантов ишемических инсультов при церебральном атеросклерозе

П.Л. Ануфриев, М.М. Танащян, Т.С. Гулевская, А.Н. Евдокименко

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. Патоморфологические исследования позволяют верифицировать клинические данные, касающиеся диагностических признаков и предикторов ишемических инсультов. Немногочисленность таких исследований и противоречивость представленных в них результатов определили цель настоящего исследования – уточнение морфологических маркеров основных патогенетических вариантов ишемических инсультов при церебральном атеросклерозе.

Материалы и методы. Проведено патологоанатомическое исследование 114 случаев ишемического инсульта, а также гистологическое, электронно-микроскопическое и иммуногистохимическое исследования 20 атеросклеротических бляшек (АСБ) синуса внутренней сонной артерии, удаленных при каротидной эндартерэктомии.

Результаты. Установлено, что в большинстве случаев морфологическими маркерами инсультов при церебральном атеросклерозе являются определенная степень изолированного ($\geq 70\%$) или тандемного ($\geq 50\%$) атеростеноза, а также один или несколько малых или средних инфарктов в областях смежного кровоснабжения или глубоких участках полушария мозга, мозжечка и ствола. При обтурирующем атеротромбозе и артерио-артериальной эмболии 98% инсультов характеризовались развитием большого или среднего корково-подкоркового инфаркта в определенном сосудистом бассейне наряду с наличием на стороне ишемического очага атеротромботической окклюзии или осложненной АСБ в сочетании с эмболической окклюзией дистально расположенного сосуда. Установлены высокая частота АСБ с нестабильной структурой, осложнившихся тромбозом, и сочетание 50% крупных инфарктов небольшой давности, обусловленных тромбозом, с «немых» малыми организованными очагами ишемии в том же артериальном бассейне в результате стеноза. Выявлена прямая зависимость между выраженностью экспрессии фактора фон Виллебранда и морфологическими признаками активного течения каротидного атеросклероза ($p < 0,017$), тогда как степень экспрессии других эндотелиальных веществ не коррелировала со структурными изменениями в АСБ.

Заключение. Показаны возможность дифференциальной диагностики различных патогенетических вариантов инсультов, связанных с атеросклеротическим сужением и осложненным поражением мозговых артерий, а также роль «немых» инфарктов, нестабильных АСБ и эндотелиального фактора фон Виллебранда как предикторов осложнений церебрального атеросклероза.

Ключевые слова: ишемический инсульт, инфаркт головного мозга, церебральный атеросклероз, патоморфологическое исследование.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: anufriev@neurology.ru. Ануфриев П.Л.

Для цитирования: Ануфриев П.Л., Танащян М.М., Гулевская Т.С., Евдокименко А.Н. Морфологические маркеры основных патогенетических вариантов ишемических инсультов при церебральном атеросклерозе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(4): 16–22.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.2

Morphological markers of basic pathogenic variants of ischemic strokes in cerebral atherosclerosis

Pavel L. Anufriev, Marine M. Tanashyan, Tatyana S. Gulevskaia, Anna N. Evdokimenko

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. Pathomorphological studies allow verifying clinical data concerning diagnostic features and predictors of ischemic strokes. Small number and inconsistency of such works have determined the objective of this study: to refine morphological markers of basic pathogenic of ischemic strokes in cerebral atherosclerosis.

Materials and methods. We conducted pathomorphological study of 114 cases of ischemic stroke, as well as histological, ultrastructural and immunohistochemical examinations of 20 carotid atherosclerotic plaques (ASB) removed in carotid endarterectomy.

Results. In most cases, morphological markers of strokes in cerebral atherosclerosis were particular degrees of isolated ($\geq 70\%$) or tandem ($\geq 50\%$) atherostenosis, as well as one or more small or medium-size infarctions in the areas of adjacent blood supply or deep regions of the brain hemispheres, cerebellum and brainstem. In occlusive atherothrombosis and arterio-arterial embolism, 98% of strokes were characterized by the development of large or medium cortical-subcortical infarction in certain vascular regions, and the presence of atherothrombotic occlusion or complicated ASB in combination with distal embolic occlusion on the

side of an ischemic lesion. High frequency of the occurrence of ASB with unstable structure complicated by thrombosis, and combination of every second major recent infarction caused by thrombosis with silent small organized ischemic foci in the same blood pool as a result of stenosis were established. Significant direct relationship was found between expression of von Willebrand factor and morphological signs of carotid atherosclerosis activity ($p < 0.017$), whereas the degree of expression of other endothelial substances did not correlate with structural changes in ASB.

Conclusions. We showed potentiality for differential diagnosis of various pathogenic variants of strokes associated with atherosclerotic narrowing and complicated pathology of cerebral arteries, as well as the role of silent infarctions, unstable ASB and von Willebrand endothelial factor as predictors of cerebral atherosclerosis complications.

Keywords: ischemic stroke, cerebral infarction, cerebral atherosclerosis, pathomorphological examination.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80. E-mail: anufriev@neurology.ru. Pavel L. Anufriev.

For citation: Anufriev P.L., Tanashyan M.M., Guleskaya T.S., Evdokimeno A.N. [Morphological markers of basic pathogenic variants of ischemic strokes in cerebral atherosclerosis]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(4): 16–22. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.2

Введение

Неуклонное расширение знаний о патогенезе нарушений мозгового кровообращения наряду с совершенствованием методов их диагностики диктует важность периодического пересмотра этиопатогенетической классификации ишемического инсульта, необходимой для его целенаправленного лечения и адекватной вторичной профилактики. Так, за 25 лет с момента появления наиболее популярной классификации TOAST создано уже несколько ее модификаций [1–6]. В них особое внимание уделяется инсультам, связанным с такими распространенными причинами, как атеростеноз, обтурирующий атеротромбоз и артерио-артериальная эмболия, которые в оригинальной версии TOAST объединены в один подтип – «атеросклероз крупной артерии», или атеротромботический подтип [7]. Авторы модификаций TOAST подвергают сомнению некоторые ранее установленные критерии дифференциальной диагностики атеротромботического подтипа и вводят новые ангио- и нейровизуализационные признаки, на основании которых предлагается выделять в рамках отмеченного подтипа группы инсультов с разными механизмами развития или вычлнять из него ту или иную группу в самостоятельный подтип.

В последние годы ведется активный поиск биохимических маркеров повышенного риска развития инсультов атеротромботического подтипа, имеющих значение как для их адекватной первичной профилактики, так и для дифференциальной диагностики. Особое внимание уделяется признакам эндотелиальной дисфункции, которая признается одним из ключевых звеньев не только в патогенезе церебрального атеросклероза, но и в развитии его осложнений. Дисфункция эндотелия характеризуется его структурной перестройкой с изменением фенотипа на протромбогенный и прокоагулянтный, что проявляется дисбалансом в крови соответствующих веществ, синтезируемых эндотелиоцитами [8, 9].

В связи с вышеизложенным весьма актуальными являются патоморфологические исследования, позволяющие верифицировать клинические данные о диагностических признаках и предикторах инсультов атеротромботического подтипа. Немногочисленность таких исследований и противоречивость представленных в них результатов определили цель настоящего исследования – уточнение морфологических маркеров основных патогенетических вариантов ишемических инсультов при церебральном атеросклерозе.

Материалы и методы

Проведено патологоанатомическое исследование 114 случаев ишемических инсультов, возникших при церебральном атеросклерозе. Непосредственными причинами смерти больных явились отек мозга при крупных инфарктах, сердечная недостаточность, связанная с ишемической болезнью сердца или тромбоэмболией легочных артерий, в редких случаях – почечная, дыхательная или полиорганная недостаточность, возникшая вследствие инфекционных заболеваний почек, легких, печени. В каждом случае определяли локализацию, величину и степень организации выявленных инфарктов мозга – как клинически значимых, так и бессимптомных («немых»). Для дифференцировки этих инфарктов учитывали результаты топической неврологической диагностики и нейровизуализации (КТ, МРТ).

При посмертном установлении причины инфарктов исключали кардиогенную церебральную эмболию, оценивали локализацию атеросклеротических бляшек (АСБ) и степень обусловленных ими стенозов от дуги аорты до ветвей артерий виллизиева круга включительно, а при микроскопическом исследовании уточняли структуру АСБ, причину окклюзии сосудов и выраженность организации инфарктов. Кроме того, при микроскопии в области лакунарных инфарктов оценивали изменения артерий с целью дифференциальной диагностики атеросклеротических мелкоочаговых изменений и таких же изменений, связанных с артериальной гипертонией, которая имела место во всех случаях. Для микроскопического исследования вырезали 10–20 блоков мозга размерами до 2×3 см и толщиной 0,5 см. АСБ исследовали на 2–3 блоках такой же толщины, вырезанных перпендикулярно оси сосудов из участков с видимыми изменениями (кровоизлияние, истончение и изъязвление покрышки, тромбоз). Из залитых в парафин блоков получали срезы толщиной 4–6 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону и Вейгерту.

Для оценки значения маркеров эндотелиальной дисфункции как показателей повышенного риска развития осложнений церебрального атеросклероза, особенно атеротромбоза, проведено гистологическое, иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследование 20 АСБ синуса внутренней сонной артерии (ВСА), удаленных при каротидной эндартерэктомии. Каждую бляшку разрезали на 8–10 блоков толщиной 0,3–0,5 см. Половину блоков из различных частей АСБ заливали в парафин, другая половина использовалась для электронно-микроскопического исследования. При световой микро-

скопии срезов, окрашенных гематоксилином и эозином и по ван Гизону, отмечали признаки осложненной бляшки (тромбоз, изъязвление, кровоизлияние), определяли объемную долю атероматоза, проводили полуколичественную оценку липофагов, обызвествления, инфильтрации покрышки макрофагами и моноцитами (шкала 0–4 балла). В иммуногистохимическом исследовании эндотелия применяли кроличьи поликлональные антитела к фактору фон Виллебранда (ФВ; «BioCare Medical», США) и NO-синтазе («Lab Vision Corporation», США), мышечные моноклональные антитела к тромбомодулину (клон 141C01, «Lab Vision Corporation»). Выявление пероксидазной активности проводили с помощью 3,3-диаминобензидина на автостейнере («Thermo Fisher Scientific», США), для визуализации реакции использовали систему «UltraVision Quanto» («Lab Vision Corporation»). Экспрессию антител оценивали полуколичественным методом по шкале от 0 до 3 баллов, где 0 – отрицательная реакция, 3 – субтотальная окраска высокой интенсивности. Для электронной микроскопии эндотелия блоки АСБ разрезали на 2–5 прямоугольных участков, которые заливали в смесь эпоксидных смол (Epon 812, DDSA и MNA). Срезы, изготовленные на ультрамикротоме «LKB III-8800» («LKB», Швеция), исследовали в электронном микроскопе «JEM-1011» («Jeol», Япония).

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы Statistica 10.0 («StatSoft», США), используя непараметрический критерий Манна–Уитни и коэффициент корреляции Спирмена при уровне значимости $p < 0,05$.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ НЦН.

Результаты

Рассмотренные 114 случаев инсультов в зависимости от их причины можно разделить на 2 группы. Первую группу составили 65 случаев, в которых инфаркты мозга были обусловлены обтурирующим атеротромбозом или артерио-артериальной эмболией при развитии пристеночного атеротромбоза. Из 65 АСБ со свежими или организующимися тромбами 41 бляшка расценивалась как осложненная в связи с изъязвлением покрышки атероматозными массами и/или кровоизлиянием, а 24 бляшки имели нестабильную структуру в виде преобладания очагов атероматоза или кальциноза с истончением или обызвествлением покрышки, нередко в сочетании с ее отеком и/или инфильтрацией липофагами и лимфоцитами.

Атеротромботическая окклюзия, ставшая причиной 55 инсультов, выявлена почти в 2 раза чаще в каротидной системе мозга, чем в вертебрально-базиллярной (рис. 1).

В бассейне окклюзированных артерий развивались крупные инфаркты, в основном одиночные; в 9 (16%) случаях инсульта выявлены одинаковой давности множественные инфаркты: в 8 (14%) случаях – по 2–4 очага в стволе мозга и мозжечке, в 1 (2%) случае – 2 очага в бассейне СМА. Всего выявлено 69 крупных инфарктов (рис. 2).

Большие инфаркты были свежими, средние – свежими или организующимися. В 6 случаях инсульта большие инфаркты сформировались при локализации тромба в пределах шейной части ВСА и наличии атеростеноза ипсилатеральной СМА или контрлатеральной ВСА на 75–90%.

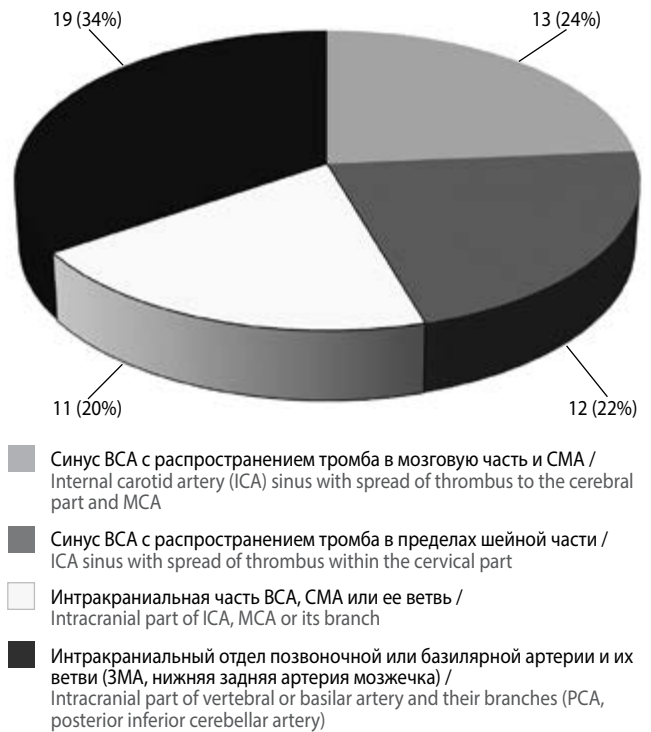


Рис. 1. Локализация АСБ с обтурирующими тромбами (n=55)
Здесь и на рис. 2–4: СМА – средняя мозговая артерия, ПМА – передняя мозговая артерия, ЗМА – задняя мозговая артерия

Fig. 1. Localization of atherosclerotic plaques with occluding thrombi (n=55)
Here and on Figs. 2–4: MCA – middle cerebral artery, ACA – anterior cerebral artery, PCA – posterior cerebral artery

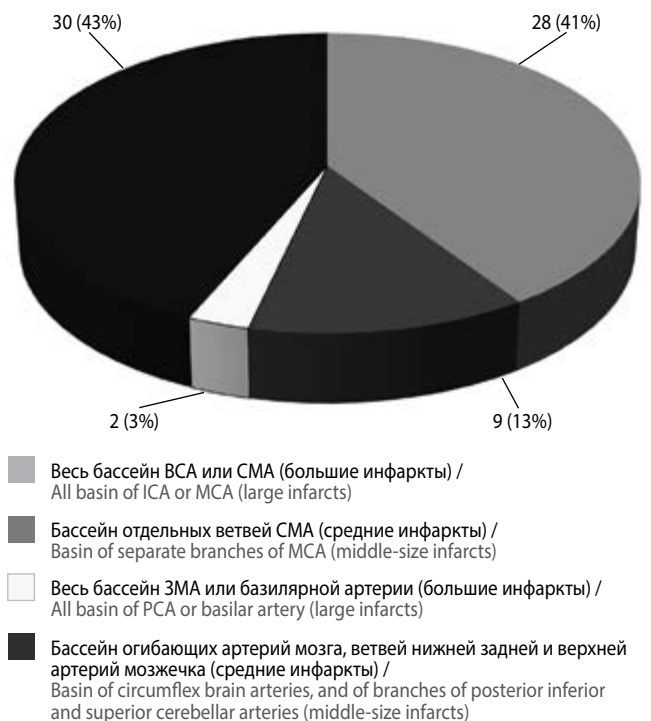


Рис. 2. Локализация и величина атеротромботических инфарктов (n=69)

Fig. 2. Localization and size of atherothrombotic infarcts (n=69)

Тромбоэмболическая окклюзия, ставшая причиной 10 инсультов, выявлялась только в каротидной системе мозга. Развитие 6 из них определялось эмболией одной или нескольких ветвей СМА из синуса ВСА, причем выявленные свежие или организующиеся средние инфаркты при 2 инсультах были одиночными, при 4 – множественными (2–4). Три инсульта с наличием свежих больших инфарктов возникли вследствие эмболии из дуги аорты в ВСА или из синуса ВСА в начальную часть СМА. Кроме того, одному инульту соответствовали 2 организованных инфаркта диаметром 1 см, расположенных в пределах коры прецентральной извилины и обусловленных эмболией терминальных ветвей СМА из ее начального отдела.

На материале, полученном при каротидной эндартерэктомии, изучена роль структурно-функциональных изменений эндотелия в развитии осложнений церебрального атеросклероза. Из 20 АСБ, удаленных при операции, 6 были расценены как осложненные в связи с изъязвлением покрышки в области очагов атероматоза, кровоизлиянием в бляшку и/или тромбом на ее поверхности. Неосложненные 14 АСБ имели нестабильную структуру: в одних преобладали очаги атероматоза с истончением покрышки, в других – определялась резкая инфильтрация покрышки макрофагами и моноцитами или обызвествление поверхностных слоев. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование 76 срезов АСБ показало значительную вариабельность степени выраженности как структурных компонентов бляшки, так и экспрессии в эндотелии маркеров его функционального статуса. Объем атероматоза колебался от 0 до 77,3% ($21 \pm 16\%$); липофаги были единичными или формировали группы разной величины вплоть до массивных скоплений, занимающих основную площадь среза ($1,5 \pm 1,2$ балла); моноциты и макрофаги в покрышке отсутствовали или образовывали инфильтраты различного размера. Степень обызвествления варьировала от пылевидных очагов до массивных кальцификатов, занимающих более половины толщи АСБ ($0,7 \pm 0,5$ балла).

Экспрессия в эндотелии антител к ФВ, тромбомодулину и NO-синтазе колебалась от отрицательной реакции до высокой интенсивности окраски в подавляющем большинстве эндотелиоцитов на поверхности АСБ ($2,06 \pm 1,04$, $2,21 \pm 0,92$ и $1,51 \pm 0,9$ балла соответственно). При этом обнаружена значимая ($p < 0,017$) прямая зависимость между содержанием в эндотелии ФВ и степенью выраженности таких компонентов и процессов в АСБ, как атероматоз, липофаги, инфильтрация покрышки макрофагами и моноцитами. В то же время степень экспрессии тромбомодулина и NO-синтазы не коррелировала с выраженностью отмеченных структурных изменений. Значимые различия интенсивности окраски эндотелиоцитов на тромбомодулин, NO-синтазу и ФВ между осложненными и неосложненными бляшками отсутствовали.

Ультроструктурный анализ 120 фрагментов АСБ свидетельствовал об ухудшении атромбогенных свойств эндотелия по мере усиления атероматоза и макрофагальной реакции в бляшках. Нарастали очаговая метаболическая активность и дистрофические изменения эндотелиоцитов, упрощались межэндотелиальные контакты, между клетками появлялись щели, увеличивалось количество эндотелиоцитов в состоянии некроза и некробиоза с образованием дефектов эндотелиального пласта. При этом в области дефектов и на относительно сохранных участках эндотелия определялась адгезия элементов крови (эритроцитов, тромбоцитов, лей-



Рис. 3. Локализация атеростенозов, обуславливающих инфаркты ($n=68$)

Fig. 3. Localization of atherostenosis causing infarcts ($n=68$)

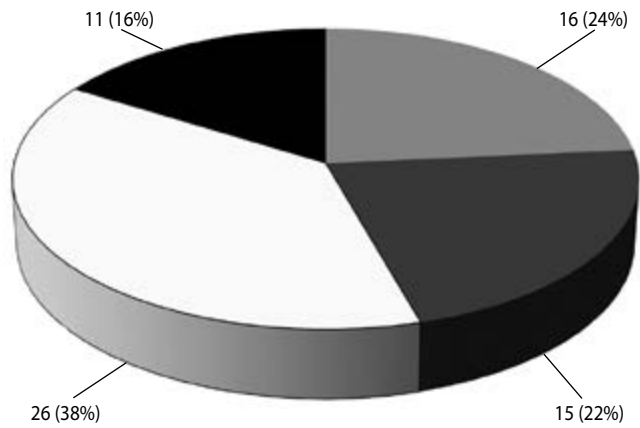
коцитов), степень которой нарастала параллельно с усилением деструктивно-воспалительных изменений в АСБ.

Вторую группу ишемических инсультов составили 49 случаев, не связанных с закупоркой артерии мозга тромбом или эмболом. При этом выявлено 68 инфарктов, которые примерно с одинаковой частотой возникали вследствие тандемного атеростеноза артерий каротидной и вертебрально-базилярной системы; в единичных случаях они были связаны с атеросклеротическим сужением сосудов обеих артериальных систем или с изолированным стенозом (рис. 3).

Степень выраженности изолированного стеноза колебалась от 70 до 90%, а тандемного – от 50 до 90%. В 4 случаях инсульта отмечалось сужение сосудов на стороне инфаркта не более чем на 50%: при стенозе ВСА и СМА или базилярной и задней мозговой артерий, а также позвоночной и базилярной артерий – в 2 случаях.

В 82% случаев инсульта возникали малые корковые и лакунарные инфаркты величиной 0,5–1,5 см, а также средние инфаркты, расположенные в глубоких отделах мозга и в областях его смежного кровоснабжения (рис. 4).

В 18% случаев инсульта вне областей смежного кровоснабжения определялись крупные корково-подкорковые инфаркты, для которых была характерна высокая степень (75–90%) не только ипсилатеральных, но и контрлатеральных стенозов. Инфаркты в основном были организованными, большие и отдельные средние – свежими и организующимися соответственно. Множественные инфаркты одинаковой давности выявлены в 15 (31%) случаях инсульта: в 13 (27%) случаях – по 2–3 очага, расположенных в глубоких отделах и/или зонах смежного кровоснабжения по-



- Средние корково-подкорковые и малые корковые инфаркты в зонах смежного кровоснабжения ветвей ПМА и СМА, СМА и ЗМА, мозжечковых артерий / Middle-size cortical-subcortical and small cortical infarcts in the adjacent blood supply zones of the branches of ACA and MCA, MCA and PCA, and cerebellar arteries
- Средние инфаркты в перивентрикулярном веществе полушария, таламусе, глубоких отделах ножек мозга и основания моста / Middle-size infarcts in periventricular hemispheric white matter, thalamus, deep regions of the brachium pontis and the brainstem base
- Лакунарные инфаркты в перивентрикулярном веществе полушария, таламусе, глубоких отделах основания моста и мозжечка / Lacunar infarcts in in periventricular hemispheric white matter, thalamus, deep regions of the brainstem base and cerebellum
- Большие и средние корково-подкорковые инфаркты в бассейне одной артерии: ЗМА, СМА, ПМА / Large and middle-size cortical-subcortical infarcts in the basin of one artery: PCA, MCA and ACA

Рис. 4. Распределение малых корковых, лакунарных, средних инфарктов и больших корково-подкорковых инфарктов (n=68)

Fig. 4. Distribution of small cortical, lacunar, middle-size infarcts and large cortical-subcortical infarcts (n=68)

Таблица 1. Характеристика «немых» инфарктов мозга

Table 1. Characteristics of “mute” brain infarcts

Локализация инфарктов / Localization of infarcts	Величина инфарктов / Size of infarcts	
	малые / small	средние / middle
Области смежного кровоснабжения полушарий мозга и мозжечка / Region of adjacent blood supply of cerebral and cerebellar hemispheres	61	7
Глубокие отделы полушарий мозга / Deep regions of cerebral hemispheres	74	10
Глубокие отделы моста и мозжечка / Deep regions of the brainstem and cerebellum	25	–
Всего / Total	160	17

лушарий мозга, а также его стволе, в 2 (4%) случаях – по 2 средних корково-подкорковых очага, локализующихся вне зон смежного кровоснабжения.

На основании клинико-морфологического сопоставления в случаях с инсультами обеих групп выявлено значительное количество бессимптомных («немых») инфарктов, обусловленных атеростенозом, главным образом, лакунарных и малых корковых (табл. 1).

«Немые» инфаркты выявлялись в виде одиночных или множественных (2–8) организованных псевдокист. Они локализовались в том же артериальном бассейне, что и клинически значимые большие и средние инфаркты небольшой давности, при 30 (55%) атеротромботических инсультах. В пределах «немых» малых корковых и лакунарных инфарктов имелись артерии с перекалибровкой (уменьшением) просвета вследствие склероза стенки или пролиферации внутренней оболочки с образованием дополнительной внутренней эластической мембраны. Эти изменения свидетельствуют об адаптивной реакции интрацеребральных артерий в ответ на редуцированный кровоток, обусловленный выраженным атеростенозом проксимально расположенных сосудов [10].

Обсуждение

В результате проведенного исследования, как и в некоторых других патоморфологических работах [11, 12], установлена разнообразная величина инфарктов при церебральном атеросклерозе – от малого коркового или лакунарного величины 0,5–1,5 см до большого, занимающего весь бассейн экстракраниальной артерии или ее основной ветви. Тем самым подвергается сомнению один из ведущих критериев диагностики атеротромботического подтипа ишемического инсульта в классификации инсульта TOAST – размер инфаркта более 1,5 см. В этой классификации в отмеченный патогенетический подтип объединены инсульты, обусловленные атеростенозом, обтурирующим атеротромбозом и артерио-артериальной эмболией мозговых артерий [7].

Нами показано, что мелкоочаговые изменения формируются, главным образом, при атеростенозе, причем в наиболее удаленных от него участках мозга в полном соответствии с классическим принципом последнего луга Шнайдера–Цюльха. Особо следует отметить преимущественно тандемный характер стенозов, обусловивших не только локализацию малых и средних инфарктов в определенных областях смежного кровоснабжения или глубоких участках мозга, но и снижение минимальной степени сужения артерий мозга, при которой может развиваться инсульт (70% для изолированного стеноза и 50% для тандемного). Отмечена возможность возникновения малых инфарктов и при артерио-артериальной эмболии. Однако для инсультов, связанных с эмболией и обтурирующим атеротромбозом, характерны большие или средние инфаркты, захватывающие, соответственно, весь бассейн окклюзированного сосуда или его значительную часть.

Отмеченные особенности величины и локализации инфарктов, соответствующие определенным атеросклеротическим изменениям церебральных артерий, являются морфологическими дифференциально-диагностическими маркерами инсультов, возникающих вследствие стеноза и осложненных АСБ. Эти маркеры предложены в качестве ведущих критериев диагностики гемодинамического подтипа инсульта и атеротромботического подтипа, включающего артерио-артериальную эмболию, в российской классификации, разработанной в ФГБНУ «Научный центр неврологии» [1]. При этом в развитии гемодинамических инсультов важная роль отводится не только степени выраженности и распространенности атеростенозов мозговых артерий, но и разнообразным факторам редукции системной гемодинамики, т.е. дополнительным причинам церебральной гипоперфузии.

Наряду с системной гемодинамикой существенную роль в реализации ишемических инсультов при атеросклерозе церебральных артерий могут играть и другие факторы – как физиологические, в частности, состояние коллатерального кровообращения и гемореологические параметры, так и анатомические, например, варианты строения виллизиева круга и пороки мозговых артерий. Нами получены доказательства связи между состоянием коллатеральных артерий и величиной инфаркта мозга, которая во многом определяет тяжесть течения инсульта и его исход. Так, сочетание тромбоза синуса ВСА с резкими стенозами дистально расположенных или контрлатеральных артерий затрудняло компенсацию возникшей недостаточности кровоснабжения полушария мозга посредством анастомозов виллизиева круга и поверхностной артериальной сети, в связи с чем область ишемии захватывала весь бассейн ВСА даже в тех случаях, когда тромб локализовался в пределах ее шейной части и не распространялся в мозговую часть и ветви. Кроме того, выраженный атеросклероз на стороне инфаркта и на противоположной стороне определял нетипичное развитие корково-подкорковых очагов вне зоны смежного кровоснабжения. В условиях невозможности компенсации редукции притока крови к мозгу с помощью имеющихся анастомозов возникновение этих инфарктов происходило в полном соответствии с законом Фуа, согласно которому чем более проксимально имеется окклюзия (стеноз) сосуда, тем обширнее инфаркт и тем ближе он локализуется к месту стеноза.

Обратила на себя внимание высокая частота «немых» инфарктов мозга, преимущественно лакунарных и малых корковых, обусловленных атеросклерозом церебральных артерий. Эти очаги ишемии рассматриваются как одна из частых причин возникновения дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистой деменции [13, 14], в связи с чем важной представляется проблема своевременного их выявления и установления патогенеза с целью выбора адекватных мер профилактики сосудистых заболеваний мозга. Как показали ранее проведенные исследования, «немые» инфаркты являются важными маркерами тяжелой хронической ишемии мозга [10]. Они сочетаются с такими изменениями, характерными для атеросклеротической ангиоэнцефалопатии, как перекалибровка интрацеребральных артерий, фиброз микрососудов с сужением и закрытием их просветов, элективный некроз нейронов с заместительным глиозом в коре полушарий мозга и мозжечка, нижних оливах, ядрах черепных нервов. Вместе с тем установленное нами сочетание каждого второго крупного инфаркта небольшой давности, обусловленного обтурирующим тромбозом, с «немыми» малыми организованными инфарктами, возникшими при стенозе, позволяет считать последние предикторами тяжелого атеротромботического инсульта.

Отмеченную закономерную сменяемость причин инфарктов мозга по мере прогрессирования церебрального атеросклероза подчеркивают результаты исследования операционного материала: они свидетельствуют о постепенном ухудшении атромбогенных свойств эндотелия при нарастании объема атероматоза и выраженности макрофагальной реакции, т.е. о трансформации структуры АСБ из стабильной в нестабильную, определяющую повышенный риск изъязвления, кровоизлияния, тромбообразования и, соответственно, ишемического нарушения мозгового кровообращения. Важную роль нестабильной структуры АСБ в качестве предиктора нарушения мозгового кровообра-

щения подтверждают как данные литературы [15–17], так и результаты проведенного патологоанатомического исследования, в котором обнаружено частое тромбообразование на нестабильных бляшках с последующим развитием инсульта (каждый третий инсульт при обтурирующем или пристеночном атеротромбозе).

Иммуноцитохимическое исследование, несмотря на малое количество изученных эндотелиальных веществ, позволило оценить основные гемостатические функции эндотелия. ФВ, необходимый для адгезии и агрегации тромбоцитов, а также воздействия тканевого фактора при инициации каскада свертывания крови, считается наиболее ранним маркером эндотелиальной дисфункции, поскольку синтез и секреция в кровотоке этого вещества может быть результатом не только повреждения эндотелиоцитов, но и их активации [18, 19]. Тромбомодулин, синтезируемый, но не секретируемый эндотелием, является ведущим фактором его тромборезистентности, т.к. связывает фибрин и активировав систему протеина С [20, 21]. Эндотелиальная NO-синтаза катализирует образование оксида азота, который играет важную роль в подавлении агрегации тромбоцитов [22].

Обнаруженное нами нарастание деструктивно-воспалительных изменений в АСБ параллельно с повышением экспрессии ФВ свидетельствует о формировании протромбогенного фенотипа эндотелия по мере прогрессирования атеросклеротического процесса и указывает на значимую роль отмеченного эндотелиального вещества как показателя повышенного риска осложнений атеросклероза ВСА, особенно тромбоза. На основании полученных результатов можно предполагать увеличение уровня ФВ при прогрессировании атеросклероза синуса ВСА. Это подтверждается результатами клинических исследований, в которых продемонстрированы повышение содержания данного маркера эндотелиальной дисфункции в крови при осложнениях церебрального и коронарного атеросклероза, а также ассоциация повышенного уровня ФВ с риском неблагоприятного исхода при сердечно-сосудистых заболеваниях [23, 24]. Отсутствие ожидаемой связи между степенью активности атеросклероза ВСА и экспрессией таких эндотелиальных веществ, как тромбомодулин и NO-синтаза, свидетельствует, по-видимому, о более сложных, чем в случае с ФВ, механизмах их синтеза и действия. Установленное нами отсутствие значимых различий в экспрессии ФВ между осложненными и неосложненными АСБ может быть связано с тем, что все неосложненные бляшки имели нестабильную структуру, определяющую формирование сходного с осложненными бляшками протромбогенного фенотипа эндотелия. Безусловно, для решения вопроса о надежности того или иного эндотелиального вещества в оценке риска развития осложненных атеросклероза ВСА необходимо проведение более масштабного исследования.

Заключение

В результате проведенного исследования подтверждена возможность дифференциальной диагностики патогенетических вариантов ишемических инсультов, связанных с атеросклеротическим сужением и осложненным поражением церебральных артерий. Морфологическими маркерами первого варианта являются изолированный стеноз не менее 70% или тандемный стеноз не менее 50%, а также один или несколько малых или средних инфарктов в областях смежного кровоснабжения или в глубоких участках полушария мозга, мозжечка и ствола. При этом не исклю-

чается возникновение больших инфарктов в условиях резкого атеростеноза как на стороне инфаркта, так и на противоположной стороне. Для второго варианта характерно развитие большого или среднего корково-подкоркового инфаркта в определенном сосудистом бассейне и наличие на стороне ишемического очага атеротромботической окклюзии или осложненной АСБ (тромбоз) в сочетании с эмболической окклюзией дистально расположенного со-

уда. «Немые» инфаркты, возникающие при атеростенозе, и нестабильные бляшки можно рассматривать в качестве предикторов атеротромботического инсульта, а эндотелиальный ФВ – в качестве маркера повышенного риска осложнений атеросклероза ВСА, прежде всего тромбоза.

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

Список литературы/References

1. Suslina Z.A., Gulevskaya T.S., Maksimova M.Yu., Morgunov V.A. *Narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya: diagnostika, lechenie, profilaktika* [Cerebrovascular diseases: diagnosis, treatment, prevention]. Moscow, 2016. 536 p. (In Russ.)
2. Touboul P., Elbaz A., Koller C. et al. GENIC Investigators: Common carotid artery intima-media thickness and ischemic stroke subtypes: the GENIC case-control study. *Circulation* 2000; 102: 313–318. DOI: 10.1161/01.CIR.102.3.313. PMID: 10899095.
3. Ay H., Benner T., Arsava E.M. et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: The Causative Classification of Stroke System. *Stroke* 2007; 38: 2979–2984. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.490896. PMID: 17901381.
4. Amarenco P., Bogousslavsky J., Caplan L.R. et al. The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis* 2013; 36: 1–5. DOI: 10.1159/000352050. PMID: 23899749.
5. Gao S., Wang Y.J., Xu A.D. et al. Chinese ischemic stroke subclassification. *Front Neurol* 2011; 2: 1–5. DOI: 10.3389/fneur.2011.00006. PMID: 21427797.
6. Bogiatzi C., Wannarong T., McLeod A.I. et al. SPARKLE (Subtypes of Ischaemic Stroke Classification System), incorporating measurement of carotid plaque burden: a new validated tool for the classification of ischemic stroke subtypes. *Neuroepidemiology* 2014; 42: 243–251. DOI: 10.1159/000362417. PMID: 24862944.
7. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993; 24: 35–41. DOI: 10.1161/01.STR.24.1.35. PMID: 7678184.
8. Aird W.C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. *Circ Res* 2007; 100: 158–173. DOI: 10.1161/01.RES.0000255691.76142.4a. PMID: 17272818.
9. Tanashyan M.M., Raskurazhev A.A., Shabalina A.A. et al. [Biomarkers of cerebral atherosclerosis: the capabilities of early diagnosis and prognosis of individual risk]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2015; 9(3): 20–25. (In Russ.)
10. Gulevskaya T.S., Morgunov V.A. *Patologicheskaya anatomiya narushenii mozgovogo krovoobrashcheniya pri ateroskleroze i arterial'noi gipertonii* [Pathological anatomy of cerebral circulation disorders in atherosclerosis and arterial hypertension]. Moscow, 2009. 296 p. (In Russ.)
11. Momjian-Mayor I., Baron J.C. The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease: review of cerebral perfusion studies. *Stroke* 2005; 36: 567–577. DOI: 10.1161/01.STR.0000155727.82242.e1. PMID: 15692123.
12. Caplan L.R., Wong K.S., Gao S., Hennerici M.G. Is hypoperfusion an important cause of strokes? If so, how? *Cerebrovasc Dis* 2006; 21: 145–153. DOI: 10.1159/000090791. PMID: 16401883.

13. Vermeer S., Prince N., den Heijer T. et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *New Engl J Med* 2003; 348: 1215–1222. DOI: 10.1056/NEJMoa022066. PMID: 12660385.
14. Adachi T., Kobayashi S., Yamaguchi S. Frequency and pathogenesis of silent subcortical brain infarction in acute first-ever ischemic stroke. *Intern Med* 2002; 41: 103–108. PMID: 11868595.
15. Marnane M., Prendeville S., McDonnell C. et al. Plaque inflammation and unstable morphology are associated with early stroke recurrence in symptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2014; 45: 801–806. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003657. PMID: 24481971.
16. Mono M.L., Karameshev A., Slotboom J. et al. Plaque characteristics of asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34: 343–350. DOI: 10.1159/000343227. PMID: 23154753.
17. Salem M.K., Sayers R.D., Bown M.J. et al. Patients with recurrent ischaemic events from carotid artery disease have a large lipid core and low GSM. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 43: 147–153. DOI: 10.1016/j.ejvs.2011.11.008. PMID: 22154152.
18. van Mourik J.A., Boertjes R., Huisveld I.A. et al. von Willebrand factor propeptide in vascular disorders: A tool to distinguish between acute and chronic endothelial cell perturbation. *Blood* 1999; 94: 179–185. PMID: 10381511.
19. Blann A.D., McCollum C.N. von Willebrand factor, endothelial cell damage and atherosclerosis. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8: 10–15. PMID: 8307205.
20. Boffa M.C., Karochkine M., Berard M. Plasma thrombomodulin as a marker of endothelium damage. *Nouv Rev Fr Hematol* 1991; 33: 529–530. PMID: 1667951.
21. Seigneur M., Dufourcq P., Conri C. et al. Plasma thrombomodulin – new approach of endothelial damage. *Int Angiol* 1993; 12: 85–93. PMID: 8207313.
22. Ignarro L.J., Cirino G., Casini A., Napoli C. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34: 879–886. PMID: 10598133.
23. Suslina Z.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A. et al. [Endothelial dysfunction in patients with ischemic stroke]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii*. 2008; 2(1): 4–11. (In Russ.)
24. Whincup P.H., Danesh J., Walker M. et al. Von Willebrand factor and coronary heart disease. Prospective study and meta-analysis. *Eur Heart J* 2002; 23(22): 1764–1770. PMID: 12419296.

**Поступила/Received 05.06.2018
Принята в печать/Accepted 31.08.2018**

Со списком литературы на русском языке можно ознакомиться на сайте журнала.

Информация об авторах: Ануфриев Павел Лазаревич – к.м.н., с.н.с. лаб. патологической анатомии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Танашян Маринэ Мовсесовна – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, зав. 1-м неврологическим отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Гулевская Татьяна Сергеевна – к.м.н., проф., зав. лаб. патологической анатомии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Евдокименко Анна Николаевна – к.м.н., с.н.с. лаб. патологической анатомии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Pavel L. Anufriev, PhD (Med.), senior researcher, Laboratory of pathomorphology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Marine M. Tanashyan, D. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Research, Head of the 1st Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Tatyana S. Gulevskaya, D. Sci. (Med.), Prof., Head of Laboratory of pathomorphology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Anna N. Evdokimenko, PhD (Med.), senior researcher, Laboratory of pathomorphology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Оценка микробиоты кишечника у пациентов с болезнью Паркинсона с помощью метода газовой хромато-масс-спектрометрии

И.В. Красаков^{1,2}, И.В. Литвиненко², Г.Г. Родионов¹, И.И. Шантырь¹, Е.В. Светкина¹

¹ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

Представлены результаты сравнительного исследования состава микробиоты кишечника 16 пациентов с 3-й стадией болезни Паркинсона и 94 неврологически здоровых лиц сопоставимого возраста методом газовой хромато-масс-спектрометрии. В пристеночном слое кишечника у пациентов с болезнью Паркинсона общее количество микробных маркеров увеличено на 43% по сравнению с группой контроля. Увеличение происходит за счет повышения количества условно-патогенной флоры в 2 раза и уменьшения в 2 раза количества микробных маркеров полезной микрофлоры. Полученные результаты могут рассматриваться как промежуточные и нуждаются в валидации на репрезентативном числе пациентов. Необходимы также оценка взаимосвязи иммунного статуса с изменениями микробиоты и разработка методов коррекции выявленных изменений. Анализ эффективности восстановления качественного и количественного состава микробиоты должен проводиться с применением методов оценки биоэквивалентной дозы леводопы.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, микробиота кишечника, газовая хромато-масс-спектрометрия.

Адрес для корреспонденции: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2. ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова. E-mail: ikrasakov@gmail.com. Красаков И.В.

Для цитирования: Красаков И.В., Литвиненко И.В., Родионов Г.Г., Шантырь И.И., Светкина Е.В. Оценка микробиоты кишечника у пациентов с болезнью Паркинсона с помощью метода газовой хромато-масс-спектрометрии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(4): 23–29.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.3

Evaluation of gut microbiota in Parkinson's disease using gas chromatography with mass spectrometric detection

Igor V. Krasakov^{1,2}, Igor V. Litvinenko², Gennadiy G. Rodionov¹, Igor I. Shantyr¹, Ekaterina V. Svetkina¹

¹Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia;

²Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

The paper presents preliminary results of a comparative study assessing the gut microbiota in patients with Parkinson's disease and the control group using the gas chromatography with mass spectrometric detection. Sixteen patients with stage 3 Parkinson's disease and 94 age-matched persons without Parkinson's disease were examined. It was revealed that the total number of microbial markers in parietal intestinal microbiota in patients with Parkinson's disease was increased by 43% compared with the control group. This increase is due to a 2-fold increase in the number of conditional-pathogenic flora, and at the same time there was a 2-fold decrease in the number of microbial markers of useful microflora. The obtained results may be regarded as preliminary and need to be assessed in a large cohort of patients with Parkinson's disease. It is also necessary to assess the relationship between immune status and changes in microbiota, and to develop methods of correction of the revealed changes. Analysis of the efficiency of restoration of qualitative and quantitative composition of microbiota should be carried out using methods for the assessment of bioequivalence levodopa dose.

Keywords: Parkinson's disease, gut microbiota, gas chromatography-mass spectrometry.

For correspondence: 194044, Russia, St. Petersburg, ul. Akad. Lebedeva, 4/2, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine. E-mail: ikrasakov@gmail.com. Igor V. Krasakov.

For citation: Krasakov I.V., Litvinenko I.V., Rodionov G.G., Shantyr I.I., Svetkina E.V. [Evaluation of gut microbiota in Parkinson's disease using gas chromatography with mass spectrometric detection]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(4): 23–29. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.3

Вегетативные расстройства являются неотъемлемой частью клинической картины заболевания у большинства пациентов с болезнью Паркинсона (БП) [1–3]. До 80% пациентов с БП имеют проблемы с желудочно-кишечным трактом [4]: нарушения моторики кишечника, запоры. Патофизиология запора при БП обусловлена дегенерацией энтерической нервной системы, вызванной отложением в ней патологической изоформы белка α -синуклеина [5]. Это сопровождается местным воспалением, оксидативным стрессом и кишечной проницаемостью. Описанные изменения за долго предшествуют двигательным расстройствам при БП, что является основанием для гипотезы о дебюте патофизиологического процесса синуклеинопатии именно с гастроинтестинального тракта [6].

Запор – не единственная проблема желудочно-кишечного тракта, развивающаяся при БП. Все чаще внимание исследователей привлекает состав кишечной микрофлоры/микробиоты при данном заболевании. Микробиоту кишечника (МБК) не случайно называют «забытым органом». В ее состав входит до 100 трлн бактерий, что в десятки раз больше количества клеток человеческого тела. Полный геном МБК составляют около 3 млн генов, что в 150 раз больше генома человека. Треть МБК является общей для большинства людей, в то время как две трети индивидуальны для каждого человека [7]. До 50–60% состава МБК окончательно не изучено [8]. Существуют гипотезы о возможном влиянии такой большой популяции бактерий и их генома на поведение и физиологию человека; в частности, предложена теория двустороннего взаимодействия системы МБК–ствол мозга [9].

В настоящее время активно изучается проблема взаимосвязи так называемого синдрома тонкокишечного дисбиоза – повышенного заселения тонкой кишки микрофлорой, и БП. Указанный синдром выявляется у четверти пациентов с БП, что значительно превышает его распространенность в популяции. Недавние исследования показали, что в стуле пациентов с БП значительно снижено содержание бактерий семейства *Prevotellaceae* по сравнению с группой контроля, а также повышен уровень содержания эндотоксина кишечной палочки [10]. Наблюдается достоверное снижение уровня бактерий рода *Blautia*, *Coprococcus*, *Roseburia* в стуле пациентов с БП по сравнению с группой контроля. Кроме того, у пациентов с БП снижение уровня бактерий рода *Faecalibacterium* сочетается с повышением уровня *Ralstonia* в слизистой оболочке кишечника [10].

На генетическом уровне в МБК пациентов с БП отмечается существенная дисрегуляция генов, вовлеченных в синтез и секрецию липополисахаридов [11]. Выраженность синдрома тонкокишечного дисбиоза коррелирует с тяжестью двигательных расстройств у пациентов с БП, а его коррекция приводит к снижению выраженности моторных флуктуаций [12]. Более того, выявлена положительная корреляция между числом энтеробактерий и выраженностью постуральной неустойчивости и расстройства ходьбы у пациентов с БП [13]. Приведенные данные позволяют предположить, что на синтез дофамина в головном мозге влияют дофаминпродуцирующие ферменты, чью активность контролирует МБК [14]. Учитывая, что бактерии рода *Bacillus*, входящие в состав МБК, способны синтезировать дофамин [15], можно считать, что ориентировочно половина содержания уровня дофамина в организме приходится на МБК [16].

Влияние МБК на центральную нервную систему продемонстрировано на примере гнотобиотов, а также приема оральных антибиотиков, пробиотиков [17]. Гнотобиотические животные (гнотобиоты) – это животные, получаемые после гистерэктомии с целью исключения получения микробиоты матери во время прохождения через родовые пути. Гнотобиоты выращиваются в особых условиях, они полностью свободны от микрофлоры или являются носителями только определенных видов микроорганизмов. Уровень катехоламинов (дофамин, норадреналин и серотонин), определяемый в разных отделах головного мозга (лобная кора, стриатум и гиппокамп), у мышей-гнотобиотов и мышей из группы контроля существенно различается. У стерильных мышей по сравнению с группой контроля значительно выше уровень обмена катехоламинов в стриатуме [18] и общий уровень дофамина в головном мозге [19]. Данные результаты объясняют повышенную двигательную активность стерильных мышей по сравнению с группой контроля [18]. Синтез ферментов, участвующих в процессе преобразования тирозина в дофамин (тирозингидроксилаза, ДОФА-декарбоксилаза), подвержен влиянию системы МБК–ствол мозга [20]. В связи с этим высока вероятность контроля уровня дофамина в стволе мозга симбиотическими бактериями. Более того, уровень мозгового тирозина контролируется именно МБК, т.к. у стерильных мышей отмечается его достоверное снижение по сравнению с группой контроля [19].

У гнотобиотов-мышей отмечается усиление экспрессии гена D1-дофаминового рецептора в гиппокампе и снижение в стриатуме, в отличие от группы контроля. Экспрессия гена фактора роста нервов (*NGFI-A*), играющего важную роль в нейропластичности, значительно снижена в префронтальной коре и стриатуме именно у стерильных мышей, что отражает снижение синаптической пластичности в стриатуме. Отмечено увеличение экспрессии белков, вовлеченных в синаптогенез (синаптофизин и PSD-95), в стриатуме у стерильных мышей. В то же время различий в лобной коре и гиппокампе между стерильными мышами и группой контроля не выявлено. Проведенное дополнительное исследование [18] показало различие между стерильными мышами и группой контроля в экспрессии еще 23 генов в стриатуме. Полученные результаты подтверждают влияние МБК на работу стриатума, вероятно, играющее важную роль в патогенезе БП.

Среди антибиотиков отдельного внимания заслуживает миноциклин – полусинтетический антибиотик из группы тетрациклинов, который, помимо влияния на МБК, приводит к снижению активности каспазы-1 (интерлейкин-1 β -превращающий фермент) и индукцибельной NO-синтазы, играющих важную роль в апоптозе. Миноциклин блокирует нейродегенерацию нигростриарных дофаминергических нейронов, а также истощение дофамина в стриатуме и *nucleus accumbens* при индуцированном 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином паркинсонизме у мышей [21]. *In vitro* миноциклин обеспечивает нейропротективный эффект тирозингидроксилаза-иммунореактивных нейронов в модели на основе введения ротенона [22]. В опытах с дрозофилами выявлено, что миноциклин обладает противовоспалительным и антиоксидантным действием, оказывая потенциальный дофаминергический эффект [23]. Миноциклин хорошо показал себя как потенциальный препарат для терапии БП во II фазе клинических исследований, в настоящее время планируется проведение III фазы [24]. Он обладает способностью восстанавливать

физиологическую МБК за счет снижения отношения *Firmicutes/Bacteroidetes* [25]. Принимая во внимание данный факт и учитывая выявленные нейропротективные возможности миноциклина при БП, можно предположить, что симбиотические бактерии кишечника играют важную роль в патогенезе БП. Определенным нейропротективным эффектом при БП обладает также ампициллин. Терапия ампициллином предотвращала двигательные и поведенческие расстройства у мышей, которым был введен антиген стрептококка группы А, приводящий к развитию дисфункции дофаминергической системы [26]. Введение ампициллина способствовало повышению уровня тирозингидроксилазы, D1- и D2-рецепторов в стриатуме без снижения уровня антигенстрептококка группы А. Поскольку при БП ярко выражена дисфункция центральной дофаминергической системы, можно предположить, что ампициллин оказывает свое действие опосредованно за счет влияния на МБК и систему МБК–ствол мозга.

В теории применение пробиотиков в правильных дозах может положительно влиять на синдром тонкокишечного дисбиоза и, предположительно, на центральную нервную систему. В 2011 г. была показана возможность пробиотической бактерии *Bacillus sp. JPI* преобразовывать L-тирозин в леводопу (99,4% преобразования) *in vitro* [27]. Лакто- и бифидобактерии способны продуцировать антиоксиданты, витамины и биологически активные вещества [28] и, следовательно, ограничивать избыточное количество свободных радикалов, приводя к снижению нейродегенерации. Проведено пилотное исследование, которое показало, что регулярное потребление ферментированного молока, содержащего *Lactobacillus casei Shirota*, снижает выраженность запора у пациентов с БП [29].

Влияние хронической кишечной инфекции на течение БП наиболее полно изучено на модели *Helicobacter pylori*, обсемененность которой широко распространена у пациентов с БП. Носительство данной бактерии приводит к снижению всасывания леводопы и усилению выраженности моторных флуктуаций [30], а инфицирование *H. pylori* – к снижению уровня дофамина в моторных областях головного мозга у мышей [31]. Вероятно, обсемененность *H. pylori* непосредственно не участвует в патогенезе БП, а приводит к системному воспалению и аутоиммунному ответу [32]. Эрадикация бактерии, в свою очередь, снижает выраженность кахексии [33], повышает всасывание леводопы и уменьшает инвалидизацию пациентов с БП [34].

Все описанные явления, происходящие при БП на фоне изменения МБК, могут быть объяснены в том числе усилением системного воспаления. У мышей-гнотобиотов, в отличие от мышей с нормальной микрофлорой, повышена проницаемость гематоэнцефалического барьера [35]. Данный факт объясняется снижением синтеза окклюдинов и клаудинов, обеспечивающих работу плотных контактов гематоэнцефалического барьера, которые регулируют барьерную функцию. Вероятно, синтез данных белков обеспечивается работой физиологической МБК. Измененная МБК при БП приводит к активации толл-подобных рецепторов 2 и 4 (TLR2/4), являющихся важным компонентом врожденной иммунной системы, что на фоне повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера приводит к активизации воспалительных процессов в головном мозге [36]. Приведенные факты могут свидетельствовать об общности патогенеза воспалительных и дегенеративных заболеваний нервной системы на примере БП и рассеянного склероза [37].

Таким образом, существуют веские основания полагать, что качественное или количественное изменение МБК может играть существенную роль в патогенезе БП.

Оценка изменений МБК при БП может помочь в решении практических задач:

- окончательное описание специфики МБК;
- оценка взаимосвязи выраженности расстройств МБК и хронического воспалительного процесса при БП;
- объективная оценка влияния измененной МБК на всасывание леводопы и, как следствие, на степень выраженности двигательных расстройств и моторных флуктуаций;
- разработка подходов к коррекции нарушений МБК при БП.

Применяемые на сегодняшний день в клинической практике методы определения микробиологического статуса, а также диагностики инфекций имеют определенные ограничения и недостатки. Например, существенным недостатком классического бактериологического исследования, помимо дороговизны и длительности (7–10 дней), является невозможность оценить роль некультивируемых микроорганизмов в инфекционно-воспалительном процессе, прежде всего связанном с анаэробами. Иммуносерологический метод, используемый в качестве дополнительного к классическому, является непрямым, поскольку выявляет не возбудителя, а иммунный ответ на него, который может иметь индивидуальные вариации. Известные молекулярно-биологические методы при несомненных преимуществах (прямое определение возбудителя, высокая специфичность и чувствительность, универсальность, скорость, возможность диагностики хронических и латентных инфекций) имеют такие серьезные недостатки, как частые ложноположительные результаты и невозможность адекватной количественной оценки [38].

Исходя из вышеизложенного, очевидна необходимость в надежном количественном экспресс-методе диагностики дисбактериозов и определения возбудителей инфекции. По нашему мнению, таким методом может стать хемодифференциация микроорганизмов с помощью метода газовой хроматографии, совмещенного с масс-спектрометрией (ГХ-МС), основанного на количественном определении маркерных веществ микроорганизмов (жирных кислот, альдегидов, спиртов и стероидов).

ГХ-МС позволяет получить уникальную информацию о составе особых мономерных химических компонентов микробной клетки, поступающих в плазму крови и характерных для тех или иных таксонов. Эти компоненты (маркеры) могут быть выделены из других химических составляющих суммарной биомассы биологических объектов и использованы для детектирования микроорганизмов соответствующего рода или вида. Суть анализа состоит в прямом извлечении из подлежащего исследованию образца с помощью химической процедуры высших жирных кислот, их разделения на хроматографе в капиллярной колонке высокого разрешения и анализа состава в динамическом режиме на масс-спектрометре. Поскольку хроматограф соединен в едином приборе с масс-спектрометром и снабжен компьютером с соответствующими программами автоматического анализа и обработки данных, сам процесс анализа занимает 30 мин, а с учетом времени пробоподготовки и расчета данных – не более 3 ч. Его результатом является количественное определение состава микроорганизмов, присутствующих в биологических жидкостях и тканях.

К настоящему времени состав жирных кислот большинства клинически значимых микроорганизмов хорошо изучен, показана его воспроизводимость, оценена родо- и видоспецифичность.

Предлагаемая технология позволяет не только проводить мониторинг этих соединений в образцах, но и рассчитывать численность микроорганизмов того или иного таксона в образце. В этом принципиальное отличие метода, придающее ему качественно новое свойство – возможность разложения суперпозиции всего пула микробных маркеров для оценки вклада каждого из сотен видов микроорганизмов, присутствующих, например, в фекалиях. В 2010 г. метод ГХ-МС разрешен Росздравнадзором к применению в качестве новой медицинской технологии «Оценка микробиологического статуса человека методом хромато-масс-спектрометрии». Обнаруженные в результате систематических исследований особенности гомеостаза микробных маркеров в крови и адекватность его профиля составу МБК здорового человека обеспечили уникальную возможность мониторить состояние МБК по анализу крови.

Цель исследования – оценить качественный и количественный состав пристеночной МБК у пациентов с БП и провести сравнение с составом МБК группы контроля с использованием ГХ-МС.

Материалы и методы

В пилотное исследование были включены 16 пациентов (7 мужчин и 9 женщин; возраст 58–67 лет) с БП 3-й стадии по функциональной шкале Хен–Яра. В группу сравнения вошли 94 пациента (25 мужчин и 69 женщин; возраст 55–65 лет) с различной соматической патологией (отобраны методом сплошной выборки), проходившие стационарное обследование и лечение в ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова и не имевшие неврологических заболеваний.

Количественный состав пристеночной МБК определяли на газовом хроматографе «Agilent 7890» («Agilent Technologies», США) с масс-селективным и пламенно-ионизационным детекторами.

Отобранную у обследуемых кровь в объеме 40 мкл высушивали с добавлением равного по объему количества метанола и подвергали кислому метанолизу в 1 М HCl в метаноле. Метанолиз проводили в 0,4 мл реактива на 10–15 мг сухого остатка в течение 1 ч при 80°C. На этой стадии происходит освобождение жирных кислот и альдегидов из сложных липидов микроорганизмов и других клеток жидкости в виде метиловых эфиров и диметилацеталей. Эти компоненты экстрагировали гексаном (400 мкл) в течение 5 мин, гексановый экстракт высушивали, а сухой остаток обрабатывали N,O-бис(триметил-силлил)-трифторацетамидом в количестве 20 мкл в течение 15 мин при 80°C для получения триметилсилильных эфиров окси-кислот и стеролов. К реакционной смеси эфиров добавляли 80 мкл гексана.

Для проведения анализа 2 мкл смеси эфиров вводили в инжектор ГХ-МС посредством автоматической системы ввода проб (автосэмплер), которая обеспечивает воспроизводимость времени удерживания хроматографических пиков и повышает точность автоматической обработки данных.

Хроматографическое разделение пробы осуществляли на капиллярной колонке с метилсиликоновой привитой фа-

зой HP-5ms длиной 25 м и внутренним диаметром 0,25 мм, газ-носитель – гелий. Режим анализа – программируемый, скорость нагрева термостата колонки – 7°C/мин в диапазоне 135–320°C. Выдержка при начальной температуре – 1,5 мин; температура испарителя – 250°C, интерфейса – 250–300°C. Интервалы и ионы выбирали таким образом, чтобы селективно детектировать маркеры определяемых видов микроорганизмов.

На основании принципов, изложенных в публикации [39], рассчитаны объединенные статистические показатели пристеночной МБК: общее количество клеток, количество маркеров полезной и условно-патогенной микрофлоры, анаэробы, аэробы и их соотношение.

Статистическую обработку полученных результатов (оценка медианы, квартилей и 50% доверительного интервала) проводили с помощью пакета статистических программ «Statistica 6.0».

Результаты и обсуждение

В пристеночном слое кишечника у пациентов с БП общее количество микробных маркеров было увеличено на 43% по сравнению с группой контроля (табл. 1). Различались количественный и качественный состав МБК. У больных БП было больше, чем в контроле, микробных маркеров условно-патогенной микрофлоры: *Staphylococcus intermedius* – на 61%, *Eubacterium lentum* (группа А) – в 5,8 раза, *Clostridium histolyticum* – в 2,8 раза, *Peptostreptococcus Anaerobius* – в 3,6 раза, *Ruminococcus* – в 3,8 раза, *Nocardia* и *Nocardia asteroides* – в 2 раза, *Clostridium propionicum* и *Sem. Enterobacteriaceae (E. coli* и пр.), а также микробных маркеров Микр грибов, ситостерол – в 1,7 раза, Микр грибы, кампестерол и микробных маркеров *Herpes* – в 2,8 раза. В 2 раза снизилось количество микробных маркеров *Propionibacterium* и ряда других бактерий (*Streptococcus*, *Cl. difficile*, *Propionibacterium jensenii*, *Propionibacterium acnes*).

Количество микробных маркеров полезной микрофлоры у пациентов с БП было ниже, чем в группе контроля: *Eubacterium/Cl.coccoides* – в 6,3 раза, *Bifidobacterium* – в 2,5 раза, *Propionibacterium/Cl. subterm.* – в 1,5 раза, *Lactobacillus* – на 24% (рис. 1).

Таким образом, у пациентов с БП соотношение полезной и условно-патогенной микрофлоры было практически в 4 раза ниже этого показателя в группе контроля (табл. 2). Количество бактерий-аэробов превалировало по отношению к анаэробам в 2 раза, на что указывает снижение соотношения анаэробы/аэробы в 1,8 раза.

Таким образом, в пристеночном слое кишечника у пациентов с БП общее количество микробных маркеров увеличено на 43% по сравнению с группой контроля. Данное увеличение происходит за счет двукратного повышения количества маркеров условно-патогенной микрофлоры и параллельного снижения вдвое количества микробных маркеров полезной микрофлоры.

Для достоверности эксперимента в группу контроля были включены пациенты старшей возрастной категории, состав МБК которых значительно отличается от условной «нормы». Сравнение с показателями здоровых людей молодого поколения [38] в данном случае некорректно, т.к. различия между группами будут выражены значительно ярче.

Таблица 1. Статистические показатели пристеночной микробиоты кишечника группы контроля и пациентов с БП (количество клеток/г×10⁵)
Table 1. Statistical indicators of near-wall intestinal microbiota in the control group and patients with Parkinson's disease (number of cells/g×10⁵)

Группы и таксоны микроорганизмов / Groups and taxons of microorganisms	Контроль / Control (n=94)		БП / Parkinson disease (n=16)	
	медиана / mediana	50% интервал / 50% DI	медиана / mediana	50% интервал / 50% DI
Грамположительные кокки, аэробные или факультативные / Gram-positive coccuses, aerobic or facultative				
<i>Streptococcus</i> (оральные / oral forms)	2670	2075–3655	–	–
<i>Staphylococcus intermedius</i>	1110	715–1630	1786*	1540–3482
<i>Streptococcus mutans</i>	270	200–350	292	279–344
Анаэробы / Anaerobi				
<i>Eubacterium lentum</i> (группа А / group A)	224	130–430	1300*	1238–1709
<i>Eubacterium/Cl. coccooides</i>	5130	2760–9300	817*	662–962
<i>Clostridium histolyticum</i>	536	270–1070	1520*	1055–2010
<i>Clostridium ramosum</i>	5084	3840–7050	4348	3774–5292
<i>Cl. difficile</i>	130	86–200	–	–
<i>Clostridium propionicum</i>	–	–	11 711	11 119–13 138
<i>Propionibacterium</i>	10	0,1–40	5*	2–31
<i>Propionibacterium/Cl. subterm.</i>	1350	730–2130	911*	897–1809
<i>Propionibacterium jensenii</i>	310	100–850	–	–
<i>Propionibacterium acnes</i>	44	0,1–135	–	–
<i>Peptostreptococ. anaerobius 1, 2</i>	131	0,1–230	475*	56–1498
<i>Lactobacillus</i>	8100	5700–11 860	6167*	5550–7432
<i>Bifidobacterium</i>	2330	1400–050	914*	714–1621
Актиномицеты / Actinobacteria				
<i>Actinomyces viscosus</i>	790	510–1190	883	464–1168
<i>Ruminococcus</i>	1110	710–1340	4208*	3633–4295
Грамположительные палочки аэробные или факультативные / Gram-positive bacilli, aerobic or facultative				
<i>Nocardia, 14:1d11</i>	3500	2580–4675	6436*	5797–7003
<i>Nocardia asteroides</i>	1090	546–1600	2237*	2095–2781
<i>Rhodococcus</i>	203	130–265	181	155–203
<i>Corineform CDC-group XX</i>	400	270–523	333	258–630
Грамотрицательные палочки аэробные или факультативные / Gram-negative bacilli, aerobic or facultative				
Семейство / Family Enterobacteriaceae (<i>E. coli</i> и пр.) (<i>E. coli</i> and others)	0	0–34	158*	124–207
Грибы, вирусы и пр. / Fungi, viruses, etc.				
Микр грибы, ситостерол / Micro-fungi, cytosterol	19	9–40	33*	17–41
Микр грибы, кампестерол / Micro-fungi, campesterol	–	–	1008	852–1219
<i>Candida</i>	290	100–450	351	297–528
<i>Streptomyces</i>	266	177–407	194	139–529
<i>Herpes</i>	1380	340–3240	3932*	2881–3932
Цитомегаловирус	–	–	3539	3108–4333
<i>Pseudonocardia</i>	35	20–50	30	27–42
Общее количество клеток / Whole number of cells	36 591	28 876– 38 540	52 196*	50 525–68 404

Примечание: здесь и в табл. 2 * – p<0,05 по сравнению с контролем (критерий Манна–Уитни).
Note: here and in the Table 2 * – p<0.05 in comparison with control group (Mann–Whitney test)

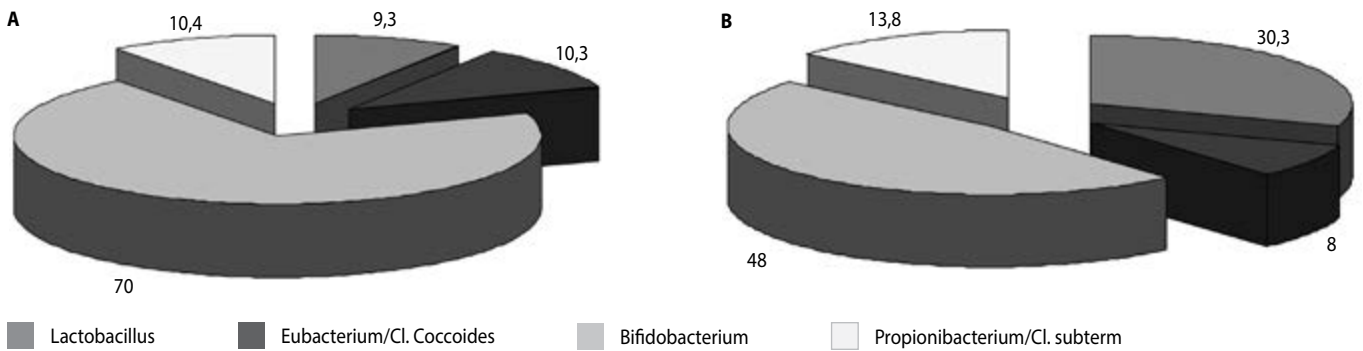


Рис. 1. Доля отдельных представителей микроорганизмов в структуре МБК у пациентов группы контроля (А) и у пациентов с БП (В)

Fig. 1. Proportion of particular microorganisms in the structure of intestinal microbiota

Таблица 2. Объединенные статистические показатели пристеночной МБК в группах сравнения (количество клеток/г×10⁵)

Table 2. Combined statistical parameters of near-wall intestinal microbiota in the groups under comparison (number of cells/g×10⁵)

Показатели микрофлоры / Parameters of microflora	Контроль / Control (n=94)		БП / Parkinson disease (n=16)	
	медиана / mediana	50% интервал / 50% DI	медиана / mediana	50% интервал / 50% DI
Маркеры полезной микрофлоры / Markers of useful microflora	16 910	13 500–26 800	8667*	7963–11 873
Маркеры условно-патогенной микрофлоры / Markers of opportunistic microflora	17 691	15 300–24 100	36 431*	34 295–46 910
Маркеры полезной микрофлоры/ маркеры условно-патогенной микрофлоры / Markers of useful microflora/markers of opportunistic microflora	0,96	0,79–1,43	0,25*	0,22–0,27
Анаэробы / Anaerobi	25 358	19 800–34 200	26 534	26 028–36 494
Аэробы / Aerobi	9243	6300–17 000	17 891*	16 484–20 606
Анаэробы/аэробы / Anaerobi/aerobi	2,74	2,51–3,08	1,56*	1,40–1,67
Общая сумма / Total sum	36 591	26 800–47 800	52 196*	50 525–68 404

Полученные результаты являются промежуточными, и для их уточнения необходима оценка МБК у большего числа пациентов с БП. В дальнейшем, после получения достоверных и валидированных данных, большой интерес будет представлять разработка способов коррекции дисбиоза при помощи антибиотиков и метаболитов, а также оценка динамики изменения иммунного статуса и моторных флуктуаций на

этом фоне. Очевидно, что для отражения изменений всасываемости леводопы на фоне коррекции МБК недостаточно оценки только субъективного мнения пациента (дневники Хаузера). В настоящее время нами завершается внедрение методов оценки биоэквивалентности дозы леводопы в плазме, что позволит объективно оценивать влияние коррекции МБК на фармакодинамику и фармакокинетику леводопы.

Список литературы/References

1. Illarionov S.N., Levin O.S. (eds.) *Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu bolezni Parkinsona* [A Guide to the Diagnosis and Treatment of Parkinson's Disease]. Moscow, 2017. 336 p. (In Russ.)
2. Levin O.S., Fedorova N.V. *Bolezn' Parkinsona* [Parkinson's Disease]. Moscow, 2016. 384 p. (In Russ.)
3. Litvinenko I.V. *Bolezn' Parkinsona* [Parkinson's Disease]. Moscow, 2006. 216 p. (In Russ.)
4. Ueki A., Otsuka M. Life style risks of Parkinson's disease: association between decreased water intake and constipation. *J Neurol* 2004; 251(suppl 7): v118–23. DOI: 10.1007/s00415-004-1706-3. PMID: 15505750.
5. Cersosimo M.G., Benarroch E.E. Pathological correlates of gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2012; 46: 559–564. DOI: 10.1016/j.nbd.2011.10.014. PMID: 22048068.
6. Braak H., de Vos R.A., Bohl J., Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006; 396: 67–72. DOI: 10.1016/j.neulet.2005.11.012. PMID: 16330147.
7. Franzosa E.A., Huang K., Meadow J.F. et al. Identifying personal microbiomes using metagenomic codes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: E2930–E2938. DOI: 10.1073/pnas.1423854112. PMID: 25964341.

8. Browne H.P., Forster S.C., Anonye B.O. et al. Culturing of 'unculturable' human microbiota reveals novel taxa and extensive sporulation. *Nature* 2016; 533: 543–546. DOI: 10.1038/nature17645. PMID: 27144353.
9. Cryan J.F., Dinan T.G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13: 701–712. DOI: 10.1038/nrn3346. PMID: 22968153.
10. Forsyth C.B., Shannon K.M., Kordower J.H. et al. Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PLoS One* 2011; 6: e28032. DOI: 10.1371/journal.pone.0028032. PMID: 22145021.
11. Keshavarzian A., Green S.J., Engen P.A. et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1351–1360. DOI: 10.1002/mds.26307. PMID: 26179554.
12. Tan A.H., Mahadeva S., Thalha A.M. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 535–540. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.02.019. PMID: 24637123.
13. Scheperjans F., Aho V., Pereira P.A. et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord* 2015; 30: 350–358. DOI: 10.1002/mds.26069. PMID: 25476529.
14. Thakur A.K., Shakya A., Husain G.M. et al. Gut-microbiota and mental

- health: current and future perspectives. *J Pharmacol Clin Toxicol* 2014; 2: 1016.
15. Cryan J.F., Dinan T.G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13: 701–712. DOI: 10.1038/nrn3346. PMID: 22968153.
 16. Wall R., Cryan J.F., Ross R.P. et al. Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics. *Adv Exp Med Biol* 2014; 817: 221–239. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_10. PMID: 24997036.
 17. Parashar A., Udayabanu M. Gut microbiota: Implications in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017; 38: 1–7. DOI: 10.1016/j.parkrelid.2017.02.002. PMID: 28202372.
 18. Diaz Heijtz R., Wang S., Anuar F. et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108: 3047–3052. DOI: 10.1073/pnas.1010529108. PMID: 21282636.
 19. Matsumoto M., Kibe R., Ooga T. et al. Cerebral low-molecular metabolites influenced by intestinal microbiota: a pilot study. *Front Syst Neurosci* 2013; 7: 9. DOI: 10.3389/fnsys.2013.00009. PMID: 23630473.
 20. Daubner S.C., Le T., Wang S. Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis. *Arch Biochem Biophys* 2011; 508: 1–12. DOI: 10.1016/j.abb.2010.12.017. PMID: 21176768.
 21. Du Y., Ma Z., Lin S. et al. Minocycline prevents nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98: 14 669–14 674. DOI: 10.1073/pnas.251341998. PMID: 11724929.
 22. Radad K., Moldzio R., Rausch W.D. Minocycline protects dopaminergic neurons against long-term rotenone toxicity. *Can J Neurol Sci* 2010; 37: 81–85. DOI: 10.1017/S0317167100009690. PMID: 20169778.
 23. Inamdar A.A., Chaudhuri A., O'Donnell J. The protective effect of minocycline in a paraquat-induced Parkinson's disease model in drosophila is modified in altered genetic backgrounds. *Parkinsons Dis* 2012; 2012: 938528. DOI: 10.1155/2012/938528. PMID: 22900232.
 24. NINDS NET-PD Investigators. A randomized, double-blind, futility clinical trial of creatine and minocycline in early Parkinson disease. *Neurology* 2006; 66: 664–671. DOI: 10.1212/01.wnl.0000201252.57661.e1. PMID: 16481597.
 25. Yang T., Santisteban M.M., Rodriguez V. et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension* 2015; 65: 1331–1340. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315. PMID: 25870193.
 26. Lotan D., Cunningham M., Joel D. Antibiotic treatment attenuates behavioral and neurochemical changes induced by exposure of rats to group A streptococcal antigen. *PLoS One* 2014; 9: e101257. DOI: 10.1371/journal.pone.0101257. PMID: 24979049.
 27. Surwase S.N., Jadhav J.P. Bioconversion of L-tyrosine to L-DOPA by a novel bacterium *Bacillus* sp. *JPJ. Amino Acids* 2011; 41: 495–506. DOI: 10.1007/s00726-010-0768-z. PMID: 20963458.
 28. LeBlanc J.G., Milani C., de Giori G.S. et al. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol* 2013; 24: 160–168. DOI: 10.1016/j.copbio.2012.08.005. PMID: 22940212.
 29. Cassani E., Privitera G., Pezzoli G. et al. Use of probiotics for the treatment of constipation in Parkinson's disease patients. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2011; 57: 117–121. DOI: 10.1038/s41531-018-0042-8. PMID: 21587143.
 30. Mridula K.R., Borgohain R., Chandrasekhar Reddy V. et al. Association of *Helicobacter pylori* with Parkinson's Disease. *J Clin Neurol* 2017; 13: 181–186. DOI: 10.3988/jcn.2017.13.2.181. PMID: 28406585.
 31. Senkovich O.A., Yin J., Ekshyyan V. et al. *Helicobacter pylori* AlpA and AlpB bind host laminin and influence gastric inflammation in gerbils. *Infect Immun* 2011; 79: 3106–3116. DOI: 10.1128/IAI.01275-10. PMID: 21576328.
 32. Arai H., Furuya T., Mizuno Y., Mochizuki H. Inflammation and infection in Parkinson's disease. *Histol Histopathol* 2006; 21: 673–678. DOI: 10.14670/HH-21.673. PMID: 16528677.
 33. Dobbs R.J., Dobbs S.M., Weller C. et al. Role of chronic infection and inflammation in the gastrointestinal tract in the etiology and pathogenesis of idiopathic parkinsonism. Part 1: eradication of *Helicobacter* in the cachexia of idiopathic parkinsonism. *Helicobacter* 2005; 10: 267–275. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2005.00331.x. PMID: 16104942.
 34. Fiddian-Green R.G. *Helicobacter pylori* eradication and L-dopa absorption in patients with PD and motor fluctuations. *Neurology* 2007; 68: 1085. DOI: 10.1212/01.wnl.0000260440.07107.99. PMID: 17389325.
 35. Braniste V., Al-Asmakh M., Kowal C. et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med* 2014; 6: 263ra158. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009759. PMID: 25411471.
 36. Anderson G., Seo M., Berk M. et al. Gut permeability and microbiota in Parkinson's disease: role of depression, tryptophan catabolites, oxidative and nitrosative stress and melatonergic pathways. *Curr Pharm Des* 2016; 22: 6142–6151. DOI: 10.2174/1381612822666160906161513. PMID: 27604608.
 37. Litvinenko I.V., Krasakov I.V., Bisaga G.N. et al. [Modern conception of the pathogenesis of neurodegenerative diseases and therapeutic strategy]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2017; (6) (suppl 2): 3–10. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro2017117623-10.
 38. Rodionov G.G., Shantyr I.I., Svetkina E.V. et al. [Evaluation of the wall intestinal microbiota of healthy people by gas chromatography – mass spectrometry method]. *Translyatsionnaya meditsina* 2017; 4(6): 34–42. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2017-4-6-34-42.
 39. Budnikov G.K. (ed.) *Problemy analiticheskoy khimii* [Problems of Analytical Chemistry]. Moscow, 2010; 11: 293–368. (In Russ.)

Поступила/Received 26.06.2018
Принята в печать/Accepted 31.08.2018

Со списком литературы на русском языке можно ознакомиться на сайте журнала.

Информация об авторах: Красаков Игорь Вячеславович – к.м.н., рук. центра экстрапирамидных заболеваний ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова, асс. каф. нервных болезней ВМедА им. С.М. Кирова;
Литвиненко Игорь Вячеславович – д.м.н., проф., нач. каф. нервных болезней ФГБВОУ ВО ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;
Родионов Геннадий Георгиевич – д.м.н., доц., зав. НИЛ токсикологии и лекарственного мониторинга ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова, Санкт-Петербург, Россия;
Шантырь Игорь Игнатьевич – д.м.н., проф., зав. НИО биоиндикации ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова, Санкт-Петербург, Россия;
Светкина Екатерина Владимировна – н.с. НИЛ токсикологии и лекарственного мониторинга ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова, Санкт-Петербург, Россия

Information about the authors: Igor V. Krasakov, PhD (Med.), Head of Center of extrapyramidal disorders, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine; assistant, Department of nervous diseases, Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia; Igor V. Litvinenko, D. Sci. (Med.), Prof., Head of Department of nervous diseases, Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia; Gennadiy G. Rodionov, D. Sci. (Med.), Ass. Prof., Head of Laboratory of toxicology and drug monitoring, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia; Igor I. Shantyr, D. Sci. (Med.), Prof., Head of Laboratory of bioindication, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia; Ekaterina V. Svetkina, researcher, Laboratory of toxicology and drug monitoring, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia

Тканевой активатор плазминогена и МРТ-признаки церебральной микроангиопатии

М.Р. Забитова, А.А. Шабалина, Л.А. Добрынина, М.В. Костырева, Б.М. Ахметзянов,
З.Ш. Гаджиева, Е.И. Кремнева, Гнедовская Е.В., М.В. Кротенкова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. Церебральная микроангиопатия (ЦМА), одна из ведущих причин когнитивных нарушений, ишемических и геморрагических инсультов, диагностируется по разработанным международным сообществом МРТ-признакам (STRIVE, 2013). Развитие ЦМА тесно связано с дисфункцией эндотелия. Особую актуальность имеет изучение факторов, которые продуцируются эндотелием и участвуют в установленных для ЦМА механизмах.

Цель: уточнить связь тканевого активатора плазминогена (t-PA) и ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) с МРТ-признаками ЦМА.

Материалы и методы. Обследован 71 больной (23 мужчины и 48 женщин, средний возраст $60,5 \pm 6,9$ лет) с ЦМА, диагностированной по критериям STRIVE (2013). Артериальная гипертензия I степени выявлена у 12 пациентов, II степени – у 7, III степени – у 37 больных. Гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) по шкале Fazekas соответствовала стадии 1 у 17 пациентов, стадии 2 – у 24, стадии 3 – у 30. Группу контроля составил 21 здоровый доброволец без МРТ-признаков сосудистой и дегенеративной патологии головного мозга. Всем обследуемым выполнена МРТ головного мозга (3 Тл) с оценкой признаков ЦМА: ГИБВ, лакун, микрокровоизлияний, расширенных периваскулярных пространств. Определяли уровень t-PA и PAI-1 в сыворотке крови. Для статистической оценки результатов использовали дисперсионный анализ ANOVA ($p < 0,05$).

Результаты. Повышение уровня t-PA было связано с большей выраженностью ГИБВ по стадиям Fazekas ($p = 0,000$) и объему ГИБВ ($R = 0,289$, $p = 0,034$), а также с размером подкорковых ($p = 0,002$) и семиовальных ($p = 0,008$) периваскулярных пространств. На данную зависимость не влияло наличие артериальной гипертензии и ее особенностей. Уровень PAI-1 не коррелировал с уровнем t-PA и характеристиками ЦМА.

Заключение. Выявленное влияние уровня t-PA на выраженность ГИБВ и периваскулярных пространств, связанных с механизмами высокой проницаемости гематоэнцефалического барьера, подтверждает роль эндотелиальной дисфункции в развитии ЦМА и участие t-PA в механизмах повреждения вещества мозга.

Ключевые слова: церебральная микроангиопатия, гиперинтенсивность белого вещества, периваскулярные пространства, эндотелиальная дисфункция, тканевой активатор плазминогена, гематоэнцефалический барьер.

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: gadjieva@neurology.ru. Гаджиева З.Ш.

Для цитирования: Забитова М.Р., Шабалина А.А., Добрынина Л.А., Костырева М.В., Ахметзянов Б.М., Гаджиева З.Ш., Кремнева Е.И., Гнедовская Е.В., Кротенкова М.В. Тканевой активатор плазминогена и МРТ-признаки церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(4): 30–36.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.4

Tissue-type plasminogen activator and MRI features of cerebral small vessel disease

Maryam R. Zabitova, Alla A. Shabalina, Larisa A. Dobrynina, Marina V. Kostyрева,
Bulat M. Akhmetzyanov, Zukhra S. Gadzhieva, Elena I. Kremneva, Elena V. Gnedovskaya, Marina V. Krotenkova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. Cerebral small vessel disease (SVD) is a one of the leading causes of cognitive decline, and of ischemic and hemorrhagic stroke. It is diagnosed with the MRI criteria elaborated by international society (STRIVE, 2013). The development of SVD is closely related with endothelial dysfunction. Of special importance are studies of factors produced by endothelium and participating in the pathogenesis of SVD.

Objective: to clarify the relationships of tissue-type plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) with MRI signs of SVD.

Materials and methods. Seventy-one patients (23 males and 48 females, mean age 60.5 ± 6.9) with SVD diagnosed according to the STRIVE criteria were examined. Arterial hypertension of grade I was revealed in 12 patients, grade II in 7, and grade III in 37 patients. White matter hyperintensities (WMH), according to Fazekas (F) scale, were graded stage F1 in 17 patients, F2 in 23, and F3 in 30 patients. Control group comprised 21 age- and sex-matched individuals with normal brain MRI. Brain MRI (3 Tl) was performed in all patients, with the assessment of the following SVD features: WMH, lacunes, microbleeds, and enlarged perivascular spaces. Blood levels of t-PA and PAI-1 were measured by enzyme immunoassay. An ANOVA variance analysis was used ($p < 0.05$).

Results. High t-PA level was associated with more severe WMHs assessed with Fazekas stages ($p = 0.000$) and with larger volume of WMH ($p = 0.019$), as well as with the size of subcortical and semioval perivascular spaces ($p = 0.001$). This dependence was not related with the presence arterial hypertension or its characteristics ($p > 0.05$). PAI-1 levels were not associated ($p > 0.05$) with t-PA levels or MRI features of SVD.

Conclusion. The determined effect of t-PA level on the severity of WMH and perivascular spaces, the SVD features associated with increased blood-brain permeability, confirms the role of endothelial dysfunction in the development of SVD and the involvement of t-PA in the mechanisms of brain injury.

Keywords: cerebral small vessel disease, white matter hyperintensities, tissue-type perivascular spaces, endothelial dysfunction, tissue-type plasminogen activator (t-PA), blood-brain barrier.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80. Research Center of Neurology. E-mail: gadzhieva@neurology.ru. Gadzhieva Z.Sh.

For citation: Zabitova M.R., Shabalina A.A., Dobrynina L.A., Kostyreva M.V., Akhmetzyanov B.M., Gadzhieva Z.Sh., Kremneva E.I., Elena V. Gnedovskaya, Krotenkova M.V. [Tissue-type plasminogen activator and MRI features of cerebral small vessel disease]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(4): 30–36. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.4

Введение

Церебральная микроангиопатия¹ (ЦМА) занимает одно из лидирующих мест в развитии когнитивных нарушений, ишемических и геморрагических инсультов [1]. ЦМА диагностируется по нейровизуализационным признакам поражения мозга. В 2013 г. были приняты международные МРТ-стандарты исследования ЦМА при старении и нейродегенерации STRIVE (STAndards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging), которые включают гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ), острые и подострые (недавние) малые субкортикальные инфаркты, лакуны (кисты после перенесенного лакунарного инфаркта), микрокровоизлияния, расширенные периваскулярные пространства, церебральную атрофию и др. [2]. Последними исследованиями установлена связь общего (суммарного) балла МРТ-признаков ЦМА с когнитивными нарушениями, риском развития повторного инсульта и смертности после перенесенного инсульта [3–5]. Несмотря на то, что артериальная гипертензия (АГ) признана основным фактором риска развития ЦМА, для значительного числа случаев причинно-следственная связь между ними не поддерживается, что подтверждают и результаты аутопсий [6, 7].

Патогенез заболевания до конца не ясен. Признано, что эндотелиальное повреждение является облигатным условием для его развития [8, 9]. Подтверждена роль эндотелиальной дисфункции в нарушении коагуляции и фибринолиза с развитием лакунарных инфарктов при ЦМА [10], в то время как результаты исследований данного механизма при ГИБВ – другом ведущем проявлении ЦМА – противоречивы [11, 12]. В последние годы широко обсуждается значение в развитии ЦМА и ГИБВ другого связанного с эндотелиальной дисфункцией механизма – высокой проницаемости сосудистой стенки и в целом состояния гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [13]. В связи с этим особую значимость в изучении ЦМА приобретает исследование показателей активации эндотелия, потенциально влияющих одновременно на коагуляцию/фибринолиз и проницаемость. Синтезируемый эндотелиальными клетками тканевой активатор плазминогена (t-PA) хорошо известен своим участием в фибринолизе [14]; с другой стороны, в последние годы установлена его ведущая роль в модуляции проницаемости ГЭБ [15, 16]. Можно предполагать, что связанное с активацией эндотелия повышение продукции t-PA [17] может привести к запуску/поддержанию механизмов развития ЦМА. Свидетельства участия t-PA в развитии ЦМА получены в проспективном исследовании голландских исследователей: у больных с лакунарным инсультом выявлена связь активности t-PA с ГИБВ и ее прогрессированием [18, 19]. Нуждается в уточнении роль t-PA в формировании других МРТ-признаков ЦМА.

¹ В англоязычной литературе – *cerebral microangiopathy* или *small vessel disease*; в России термин ЦМА/болезнь мелких сосудов стал использоваться в последние годы и входит в широкое понятие дисциркуляторной энцефалопатии.

Цель исследования: уточнить связь t-PA и ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) с МРТ-признаками ЦМА.

Материалы и методы

Обследовали больных в возрасте 46–70 лет, обратившихся с когнитивными и иными церебральными жалобами в ФГБНУ НЦН с января 2016 г. по декабрь 2017 г., у которых МРТ-изменения соответствовали ЦМА по критериям STRIVE [2]. Оценивались острые и подострые (недавние) малые субкортикальные инфаркты, лакуны, ГИБВ, расширенные периваскулярные пространства, микрокровоизлияния, атрофия головного мозга. Пациенты с малыми субкортикальными инфарктами включались в исследование не раньше, чем через 3 мес после острого нарушения мозгового кровообращения. Все больные подписали информированное согласие на проведение исследования и обработку личных данных.

Критериями исключения являлись:

- выраженная деменция;
- когнитивные нарушения вследствие вероятной болезни Альцгеймера по критериям Национального института старения США [20];
- ЦМА вследствие васкулитов и васкулопатий;
- наличие иной причины инсульта и сопутствующей патологии вещества головного мозга, кроме ЦМА;
- атеросклеротический стеноз >50% экстра- или интракраниальных артерий;
- корковые инфаркты, подкорковые инфаркты >1,5 см в диаметре;
- тяжелая соматическая патология – кардиальная (фракция выброса <50%), эндокринная (сахарный диабет 1-го или 2-го типа с тяжелыми сосудистыми осложнениями, некомпенсированные нарушения функции щитовидной железы), почечная (хроническая болезнь почек при скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин) и др.;
- противопоказания для МРТ-исследования.

Группу контроля составили добровольцы с отсутствием клинических и МРТ-данных сосудистой и дегенеративной патологии головного мозга, сопоставимые по возрасту и полу.

В соответствии с вышеуказанными критериями в исследование был включен 71 больной (23 мужчины и 48 женщин, средний возраст 60,51±6,76 года) и 21 доброволец (6 мужчин и 15 женщин, средний возраст 57,33±5,19 года).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН.

Всем больным проводились общее и неврологическое обследования, МРТ головного мозга в режимах, удовлетворяющих STRIVE, лабораторное исследование уровней t-PA и PAI-1.

Обследование включало оценку общеклинических проявлений, возраста, пола, сосудистых факторов риска (АГ, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, ожирение и курение). АГ диагностировалась при повышении АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. по результатам его двукратного измерения в утренние часы, в положении сидя, на правой руке с интервалом 5 мин в ходе двух визитов и/или по факту приему гипотензивных препаратов. Степень АГ оценивали согласно рекомендациям рабочей группы по лечению АГ Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов (ESH/ESC 2013): АГ I степени соответствовала АД 140–159/90–99 мм рт. ст., II степени – 160–179/100–109 мм рт. ст., III степени – более 180/110 мм рт. ст. Отдельно оценивались особенности течения АГ: возраст дебюта, длительность, наличие гипертонических кризов и их частота, приверженность лечению, схема гипотензивной терапии. Гипертонический криз определялся как состояние, характеризующееся внезапным повышением АД, сопровождающимся клиническими симптомами и требующее немедленного снижения АД (ВОЗ, 1999). Гипертонические кризы считались единичными при количестве 1 и менее в год, редкими – 1–2 в год, частыми – 3 и более в год. Приверженность лечению гипотензивными препаратами определялась как: отсутствие лечения АГ; эпизодический прием препаратов (разовые приемы при повышении АД); прием препаратов короткими курсами (суммарная длительность приема – 3–4 мес в год); постоянный прием препаратов (суммарная длительность приема – не менее 8–10 мес в год). Анализ схемы терапии включал оценку количества принимаемых гипотензивных препаратов из разных групп. Сахарный диабет оценивали качественно по его наличию/отсутствию. Гиперхолестеринемия определяли как случайно выявленное лабораторное повышение холестерина ($>6,2$ ммоль/л) или компенсированные цифры на фоне лечения. Ожирение диагностировали на основании результатов измерения индекса массы тела.

Образцы крови получали при кубитальной венопункции в утренние часы, натощак, в пробирки вакутейнеры с активатором свертывания. Сыворотку отделяли от клеток крови путем центрифугирования в течение 10 мин при 1500 g при комнатной температуре. Полученную надосадочную жидкость переносили в отдельные маркированные микроцентрифужные пробирки и замораживали при -80°C . Перед проведением исследования образцы были разморожены при комнатной температуре. Использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа «сэндвичного» типа, реагенты и соответствующие калибраторы «eBioscience» (Австрия), микропланшетный ридер «Victor» («PerkinElmer», США). Выполнение иммуноферментного анализа контролировали в дублях с использованием лиофилизованных контрольных сывороток с низким и высоким содержанием исследуемых показателей.

MPT головного мозга проводили на томографе «Magnetom Verio» («Siemens», Германия) с величиной магнитной индукции 3 Тл. Для обеспечения стандартов исследования STRIVE в протокол сканирования вошли следующие режимы:

- 1) T2-спиновое эхо в аксиальной проекции (время повторения TR – 4000 мс, время эхо TE – 118 мс, толщина среза – 5 мм, межсрезовый интервал – 1,5 мм, время исследования – 2 мин 2 с);
- 2) 3D FLAIR с изотропным вокселом ($1 \times 1 \times 1$ мм) в сагитальной проекции с последующей реконструкцией изобра-

жений во всех трех плоскостях (TR – 6000 мс, TE – 395 мс, время исследования – 7 мин 12 с);

- 3) 3D T1-mprg в сагитальной проекции для получения изотропных анатомических данных (TR – 1900 мс, TE – 2,5 мс; толщина среза – 1 мм; межсрезовый интервал – 1 мм, время исследования – 4 мин 16 с);

- 4) ДВИ (диффузионно-взвешенные изображения) в аксиальной плоскости, TR – 4000 мс, TE – 100 мс, толщина среза – 4 мм, межсрезовый интервал – 1,2 мм, время исследования – 1 мин 20 с;

- 5) SWI (Susceptibility Weighted Imaging) – режим изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости для оценки наличия и распространенности микрокровоизлияний с получением 88 аксиальных срезов фазовых и магнитудных изображений с толщиной среза 1,2 мм, а также mIP-изображений (minimum intensity projection, проекции минимальных интенсивностей) с толщиной среза 9,6 мм. Параметры сканирования: TR – 28 мс, TE – 20 мс, поле обзора – 179×230 мм, матрица – 448×297 пикселей, время исследования – 8 мин 12 с.

Визуальный анализ MPT-признаков ЦМА проводился двумя независимыми нейрорадиологами в соответствии с рекомендациями STRIVE. Лакуны оценивались в белом веществе полушарий и подкорковых структурах в соответствии с тремя категориями: <5 , 5–10 и >10 . ГИБВ анализировалась качественно по шкале Fazekas (стадии 0–3) и количественно – полуавтоматическим методом с использованием пакета SPM8 и LST [21] на базе MATLAB 2013a (8.1.0.604) и ИТК-SNAP. Микрокровоизлияния учитывали по категориям: <5 , 5–10 и >10 отдельно в подкорковых структурах и различных отделах мозга справа (передняя и задняя лобная доля, теменные доли, височные доли, затылочные доли), в сопоставлениях настоящего исследования использовались данные по височной доле, имеющей их наибольшую выраженность. Периваскулярные пространства оценивали по количеству (<5 , 5–10 и >10) и размеру (1–4 мм) раздельно в семиовальных центрах и подкорковых структурах. Количество расширенных периваскулярных пространств у большинства (98%) больных было более 10, в связи с чем в дальнейшем статистическом анализе использовали их деление только по размеру.

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения IBMSPSS 23.0 и R 3.4.3. Основными показателями для категориальных и порядковых переменных были частота и доля (%), для нормально распределенных количественных переменных – среднее и его стандартное отклонение. Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Качественные показатели по уровням группирующих переменных сравнивали при помощи критерия χ^2 или точного критерия Фишера.

Количественные показатели сравнивали одномерным дисперсионным анализом ANOVA с последующим попарным сравнением (между уровнями группирующей переменной) с поправкой по методу наименьшей значимой разницы. В случае показателей, распределенных не нормально, проводили сравнение по критерию Краскела–Уоллиса с последующими попарными сравнениями по Манну–Уитни с поправкой Бонферрони. Для оценки взаимосвязи объема ГИБВ и уровня t-PA и PAI-1, а также взаимосвязи показателей крови между собой использовали корреляционный анализ Пирсона.

Результаты

Основные демографические данные и факторы риска у обследованных пациентов с ЦМА и лиц группы контроля представлены в табл. 1. Как в группе с ЦМА, так

и в группе контроля отмечалось преобладание женщин. У большинства больных выявлялась АГ, чаще III степени. Больные с ЦМА статистически значимо отличались от группы контроля по наличию и тяжести АГ, характеристикам течения АГ, а также по наличию СД. Указания

Таблица 1. Основные демографические показатели и факторы риска у больных с ЦМА и в группе контроля

Table 1. Main demographic parameters and risk factors in patients with cerebral small vessel disease and in the control group

Показатель / Index	ЦМА / Cerebral small vessel disease		Контроль / Control		p (χ^2)
	n	%	n	%	
Возраст / Age, years (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	60,51±6,76		57,33±5,19		0,792
Пол / Sex:					0,74
мужской / men	48	67,6	15	71,4	
женский / women	23	32,4	6	28,6	
АГ / Arterial hypertension (AH):					0,0002
есть / yes	59	83,1	9	42,86	
нет / no	12	16,9	12	57,14	
Степень АГ / Degree of AH:					
I	7	11,86	5	55,55	0,002
II	15	25,42	3	33,33	
III	37	62,71	1	11,11	
Дебют АГ / Onset of AH:					0,002
в молодом возрасте / young age	6	10,17	0		
в 30–40 лет / 30–40 years	13	22,03	1	11,11	
после 40 лет / after 40 years	40	67,8	8	88,89	
Длительность АГ, годы / Duration of AH, years:					0,005
<3	6	10,17	3	33,3	
3–5	4	6,78	1	11,11	
5–10	6	10,17	2	22,22	
10–15	10	16,95	2	22,22	
15–25	25	42,37	1	11,11	
>25	8	13,56	0		
Особенности течения АГ / Course of AH:					0,023
кризовое / with crises	47	79,66	4	44,45	
без кризов / without crises	12	20,34	5	55,55	
Частота кризов / Frequency of crises:					0,079
нет кризов / no crises	12	20,34	5	55,56	
единичные (<1 раза в год) / single (<once a year)	18	30,51	3	33,33	
редкие (1–2 раза в год) / rare (1–2 times a year)	13	22,03	1	11,11	
частые (>3 раз в год) / frequent (>3 times a year)	16	27,12	0		
Приверженность лечению / Compliance:					0,003
не лечился / did not receive treatment	6	20,34	4	44,45	
регулярный прием препаратов / regular treatment	35	59,32	5	55,55	
эпизодический прием при повышении АД / episodic treatment in AH increase	15	18,64	0		
прием препаратов короткими курсами / short-course treatment	3	1,69	0		
Схема терапии / Therapy scheme:					0,003
не принимает препараты / does not take medications	6	10,17	4	44,44	
принимает 1 препарат / takes 1 medication	15	25,42	0		
принимает 2 препарата / takes 2 medications	25	42,37	3	33,33	
принимает 3 препарата / takes 3 medications	9	15,25	2	22,23	
принимает более 3 препаратов / takes more than 3 medications	4	6,78	0		
Сахарный диабет 2-го типа / Diabetes type 2:					0,02
нет / no	56	78,87	21	100	
есть / yes	15	21,13	0		
Курение / Smoking:					0,12
нет / no	52	73,24	12	57,14	
да / yes	19	26,76	9	42,86	
Индекс массы тела / Body weight index	34,02	19,3	26,95	4,05	0,165

на курение, а также индекс массы тела не отличались у лиц обеих групп.

Сопоставление у больных с ЦМА уровней t-PA и PAI с степенью АГ и особенностями ее течения (наличием и частотой гипертонических кризов, возрастом дебюта и длительностью АГ, приверженностью гипотензивной терапии, количеством принимаемых препаратов) закономерностей не выявило.

Среди оцениваемых МРТ-признаков ЦМА зависимость от уровня t-PA была установлена для выраженности ГИБВ и размера периваскулярных пространств (табл. 2). Отмечена тенденция к повышению t-PA в группе больных с количеством лакун >10 в белом веществе полушарий головного мозга ($p=0,051$), не выявляемая для подкоркового расположения лакун ($p=0,069$). Установлено нарастание уровня t-PA с увеличением размера периваскулярных пространств как в семиовальных центрах, так и в подкорковых струк-

Таблица 2. Сопоставительный анализ уровней t-PA и PAI-1 с МРТ-признаками ЦМА (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, $M \pm SD$)
Table 2. Comparative analysis of the levels of t-PA and PAI-1 with MRI signs of small vessel disease (ANOVA, $M \pm SD$)

МРТ-признаки ЦМА / MRI signs of small vessel disease	n	t-PA, нг/мл / ng/ml	p	PAI-1, нг/мл / ng/ml	p
Выраженность ГИБВ / Severity of WMH:			0,000		0,150
стадия 1 Fazekas / Fazekas grade 1	17	3,48±3,64		28,37±8,34	
стадия 2 Fazekas / Fazekas grade 2	24	5,59±4,62		22,7±10,1	
стадия 3 Fazekas / Fazekas grade 3	30	9,98±5,82		27,81±12,36	
Лакуны / Lacunes:					
подкорковые структуры / subcortical structures:			0,069		0,442
нет / no	45	5,61±5,35		25,54±11,03	
<5	10	7,69±4,69		27,27±7,35	
5–10	6	11,3±4,26		30,38±12,56	
>10	10	7,92±5,06		31,28±11,78	
белое вещество головного мозга / cerebral white matter			0,051		0,175
нет / no	39	5,2±5,16		25,19±10,28	
<5	12	7,95±5,52		28,49±11,82	
5–10	7	6,98±4,88		22,82±5,93	
>10	13	9,71±4,69		32,21±11,7	
Микрокровоизлияния / Microbleeds:					
подкорковые структуры / subcortical structures:			0,071		0,917
нет / no	48	5,79±5,02		26,3±10,45	
<5	10	9,16±8,03		23,83±12,1	
5–10	5	9,04±2,65		27,56±9,74	
>10	8	10,28±5,48		25,98±13,68	
белое вещество височной доли / temporal white matter:			0,160		0,600
нет / no	53	6,16±5,54		26,01±10,26	
<5	9	10,01±5,09		23,42±14,52	
5–10	2	7,42±9,73		25,8±13,29	
>10	7	9,51±4,9		30,97±12	
Периваскулярные пространства / Perivascular spaces:					
подкорковые структуры / subcortical structures:			0,002		0,657
нет / no	0				
1 мм / 1 mm	14	3,48±3,97		26,81±9,1	
2 мм / 2 mm	39	6,65±5,16		26,55±10,07	
3 мм / 3 mm	12	9,24±5,36		26,98±14,61	
4 мм (единичные) / 4 mm (single)	6	12,73±6,86		20,68±12,07	
семиовальные центры / semioval centers:			0,008		0,791
нет / no	3	9,1±11,31		19,9±4,82	
1 мм / 1 mm	39	5,03±4,25		25,7±10,87	
2 мм / 2 mm	26	9,50±5,74		27,02±10,52	
3 мм / 3 mm	3	10,2±9,55		28,97±21,43	

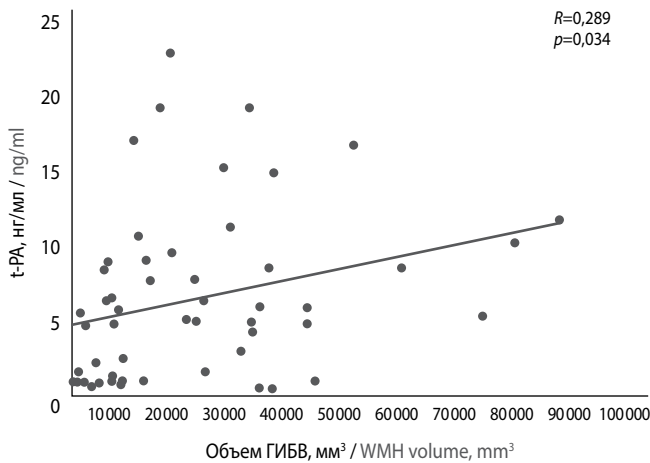


Рис. 1. Взаимосвязь уровня t-PA с объемом ГИБВ (корреляционный анализ Пирсона)

Fig. 1. The relationship between t-PA level and WMH volume (Pearson correlation analysis)

турах. Статистически значимой ассоциации между количеством и расположением микрокровоизлияний и уровнем t-PA не выявлено. Уровень PAI-1 не был связан с t-PA и МРТ-признаками ЦМА.

Прямая связь уровня t-PA и выраженности ГИБВ была подтверждена и при сопоставлении с его общим объемом ГИБВ ($R=0,289$, $p=0,034$; рис. 1), тогда как для PAI-1 такой закономерности не выявлено.

Обсуждение

Проведенное исследование позволило установить зависимость от уровня t-PA таких показателей, как выраженность ГИБВ, оцениваемая по стадиям Fazekas и его объему, и размеров периваскулярных пространств. Выявленные закономерности для признаков ЦМА, ассоциированных с повышенной проницаемостью ГЭБ и эндотелиальной дисфункцией [22, 23], указывают на участие t-PA в данном механизме. В работе также не выявлено влияния PAI-1 на развитие инфарктов мозга, а t-PA – на развитие микрокровоизлияний. Полученные данные позволяют предполагать независимое от АГ значение t-PA в развитии ЦМА. Несмотря на то, что больные с ЦМА отличались от добровольцев по тяжести АГ и ее особенностям, определяющим воздействием на органы-мишени (в том числе головной мозг), доказательств влияния АГ на уровень t-PA не обнаружено. Ранее участие t-PA в формировании ГИБВ было установлено в проспективном исследовании голландских исследователей: у больных с лакунарным инсультом выявлена связь активности t-PA с ГИБВ и ее прогрессированием [18, 19]. Проведенное нами исследование показало самостоятельное, вне связи с лакунами, влияние t-PA на выраженность ГИБВ. Важным является и то, что впервые

установлено участие t-PA в формировании расширенных периваскулярных пространств. Включение расширенных периваскулярных пространств в качестве самостоятельно-го МРТ-признака в международные стандарты исследования ЦМА при старении и нейродегенерации (STRIVEg) [2] является свидетельством признания их маркером высокой проницаемости ГЭБ и иммуноопосредованного поражения мозга [13].

Установленные закономерности позволяют по-иному оценить роль вырабатываемого эндотелиальными клетками t-PA в повреждении мелких сосудов. t-PA относится к семейству сериновых протеаз. Его хорошо известным свойством является превращение плазминогена в плазмин, расщепляющий фибриновые сгустки. Ингибитором t-PA в крови является PAI-1, а селективным ингибитором в ЦНС – нейросерпин. Лишь в последние годы интерес исследователей привлекли нефибринолитические свойства t-PA [24]. На моделях ГЭБ *in vitro* показано прямое t-PA-дозозависимое повышение проницаемости ГЭБ, а также влияние t-PA на морфологию эндотелиальных клеток и астроцитов, реализуемое через Rho-киназный путь [25]. Среди механизмов t-PA-опосредованного нарушения проницаемости ГЭБ обсуждается деградация белков экстрацеллюлярного матрикса как вследствие прямого воздействия плазмина, так и через активацию матриксных металлопротеиназ, в частности MMP-3 [26]. Ранее при экспериментальном введении плазмина в мозг крыс установлено развитие классического морфологического феномена ЦМА – острого фибриноидного некроза – в стенке перфорирующих артерий и повышение эндотелиальной проницаемости [27]. В настоящее время активно изучается роль t-PA в повышении проницаемости ГЭБ при травматическом повреждении мозга [28] и ишемическом инсульте [29]. Кроме того, показано участие t-PA в нейроваскулярной сопряженности, микроглиальной активации/воспалении, нейрональной пластичности и многих других процессах [30].

Таким образом, выявленная связь уровня t-PA с выраженностью ГИБВ и периваскулярных пространств – характерных МРТ-признаков ЦМА, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией, повышенной проницаемостью ГЭБ и иммуноопосредованным поражением мозга, подтверждает установленное ранее в эксперименте участие t-PA в данных патогенетических процессах и их значимость для клинических проявлений ЦМА. Дополнительное изучение показателей, патогенетически связанных с t-PA и развитием ЦМА, позволит более четко понять механизмы поражения мелких сосудов и мозга, что необходимо также с позиций поиска биохимических маркеров прогрессирующего течения ЦМА и разработки соответствующих терапевтических подходов.

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

Список литературы/References

- Pantoni L., Gorelick Ph. *Cerebral small vessel disease*. Cambridge: Cambridge University Press, 2014. 360 p.
- Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013; 12: 822–838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8. PMID: 23867200.

- Del Brutto V.J., Ortiz J.G., Del Brutto O.H. et al. Total cerebral small vessel disease score and cognitive performance in community-dwelling older adults. Results from the Atahualpa Project. *Int J Geriatr Psychiatry* 2018; 33: 325–331. DOI: 10.1002/gps.4747. PMID: 28548298.
- Song T.J., Kim J., Song D. et al. Total cerebral small-vessel disease score is associated with mortality during follow-up after acute ischemic stroke. *J Clin*

- Neurol.* 2017; 13: 187–195. DOI: 10.3988/jcn.2017.13.2.187. PMID: 28406586.
5. Lau K.K., Li L., Schulz U., Simoni M. et al. Total small vessel disease score and risk of recurrent stroke: Validation in 2 large cohorts. *Neurology* 2017; 88: 2260–2267. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004042. PMID: 28515266.
6. Lammie G.A., Brannan F., Slattery J., Warlow C., Nonhypertensive cerebral small-vessel disease. An autopsy study. *Stroke* 1997; 28: 2222–2229. PMID: 9368569.
7. Dobrynina L.A., Zabitova M.R., Kalashnikova L.A. et al. [Hypertension and cerebral microangiopathy (cerebral small vessel disease): genetic and epigenetic aspects of their relationship]. *Acta Naturae* 2018; 10(2): 4–16. (In Russ.)
8. Rajani R.M., Quick S., Ruigrok S.R. et al. Reversal of endothelial dysfunction reduces white matter vulnerability in cerebral small vessel disease in rats. *Sci Transl Med* 2018; 10: 1–12. DOI: 10.1126/scitranslmed.aam9507. PMID: 29973407.
9. Young V.G., Halliday G.M., Kril J.J. Neuropathologic correlates of white matter hyperintensities. *Neurology* 2008; 71: 804–811. DOI: 10.1212/01.wnl.0000319691.50117.54. PMID: 18685136.
10. Maksimova M.Yu. *Malye globulinnye lakunarnye infarkty golovnogo mozga pri arterialnoj gipertenzii i ateroskleroze*. Avtoref. dis. dokt. med. nauk [Small deep lacunar cerebral infarctions with arterial hypertension and atherosclerosis: author's abstract. dis. D.Sci. (Med)]. Moscow, 2002. 42 p. (In Russ.)
11. Tomimoto H., Akiguchi I., Ohtani R. et al. The coagulation-fibrinolysis system in patients with leukoaraiosis and Binswanger disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 1620–1625. PMID: 11594920.
12. Markus H.S., Hunt B., Palmer K. et al. Markers of endothelial and hemostatic activation and progression of cerebral white matter hyperintensities: longitudinal results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Stroke* 2005; 36: 1410–1414. DOI: 10.1161/01.STR.0000169924.60783.d4. PMID: 15905468.
13. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms underlying sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013; 12: 483–497. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7. PMID: 23602162.
14. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581–1587. DOI: 10.1056/NEJM199512143332401. PMID: 7477192.
15. Niego B., Medcalf R.L. Plasmin-dependent modulation of the blood-brain barrier: a major consideration during tPA-induced thrombolysis? *J Cereb Blood Flow Metab* 2014; 34: 1283–1296. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.99. PMID: 24896566.
16. Freeman R., Niego B., Croucher D.R. et al. t-PA, but not desmoteplase, induces plasmin-dependent opening of a blood-brain barrier model under normoxic and ischaemic conditions. *Brain Res* 2014; 1565: 63–73. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.03.027. PMID: 24675027.
17. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007; 115: 1285–1295. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859. PMID: 17353456.
18. van Overbeek E.C., Staals J., Knottnerus I.L. et al. Plasma tPA-activity and progression of cerebral white matter hyperintensities in lacunar stroke patients. *PLoS One* 2016; 11: e0150740. DOI: 10.1371/journal.pone.0150740. PMID: 26942412.
19. Knottnerus I.L., Govers-Riemslog J.W., Hamulyak K. et al. Endothelial activation in lacunar stroke subtypes. *Stroke* 2010; 41: 1617–1622. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.576223. PMID: 20595673.
20. McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 263–269. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005. PMID: 21514250.
21. Schmidt P., Wink L. LST: A lesion segmentation tool for SPM. Manual/Documentation for version 2.0.15 June 2017. URL: https://www.applied-statistics.de/LST_documentation.pdf
22. Li Y., Li M., Zhang X. Higher blood-brain barrier permeability is associated with higher white matter hyperintensities burden. *J Neurol* 2017; 264: 1474–1481. DOI: 10.1007/s00415-017-8550-8. PMID: 28653212.
23. Brown R., Benveniste H., Black S.E. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovasc Res* 2018; 114: 1462–1473. DOI: 10.1093/cvr/cvy113. PMID: 29726891.
24. Yepes M., Lawrence D.A. New functions for an old enzyme: nonhemostatic roles for tissue-type plasminogen activator in the central nervous system. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004; 229: 1097–1104. PMID: 15564435.
25. Niego B., Freeman R., Puschmann T.B. et al. t-PA-specific modulation of a human blood-brain barrier model involves plasmin-mediated activation of the Rho kinase pathway in astrocytes. *Blood* 2012; 119: 4752–4761. DOI: 10.1182/blood-2011-07-369512. PMID: 22262761.
26. Suzuki Y. Role of tissue-type plasminogen activator in ischemic stroke. *J Pharmacol Sci* 2010; 113: 203–207. PMID: 20595786.
27. Armao D., Kornfeld M., Estrada E.Y. et al. Neutral proteases and disruption of the blood-brain barrier in rat. *Brain Res* 1997; 767: 259–264. PMID: 9367256.
28. Sashindranath M., Samson A.L., Downes C.E. et al. Compartment- and context-specific changes in tissue-type plasminogen activator (tPA) activity following brain injury and pharmacological stimulation. *Lab Invest* 2011; 91: 1079–1091. DOI: 10.1038/labinvest.2011.67. PMID: 21519332.
29. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Tissue plasminogen activator (tPA) and matrix metalloproteinases in the pathogenesis of stroke: therapeutic strategies. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2008; 7: 243–253. PMID: 18673209.
30. Fredriksson L., Lawrence D.A., Medcalf R.L. tPA modulation of the blood-brain barrier: a unifying explanation for the pleiotropic effects of tPA in the CNS. *Semin Thromb Hemost.* 2017; 43: 154–168. DOI: 10.1055/s-0036-1586229. PMID: 27677179.

Поступила/Received 01.06.2018
Принята в печать/Accepted 31.08.2018

Со списком литературы на русском языке можно ознакомиться на сайте журнала.

Информация об авторах: Забитова Марьям Руслановна – асп. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Шабалина Алла Анатольевна – к.м.н., зав. лаб. гемореологии, гемостаза и фармакокинетики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Добрынина Лариса Анатольевна – д.м.н., зав. 3-м неврологическим отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Костырева Марина Владимировна – к.м.н., с.н.с. лаб. гемореологии, гемостаза и фармакокинетики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Ахметзянов Булат Митхатович – асп. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Гаджиева Зухра Шарипутдиновна – асп. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Кремнева Елена Игоревна – к.м.н., н.с. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Гнедовская Елена Владимировна – к.м.н., с.н.с. 3-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Кротенкова Марина Викторовна – д.м.н., зав. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Maryam R. Zabitova, PhD student, 3rd Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Alla A. Shabalina, PhD, Head of Laboratory of hemorheology, hemostasis and pharmacokinetics, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Larisa A. Dobrynina, D. Sci. (Med.), Head of the 3rd Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Marina V. Kostyeva, PhD (Med.), senior researcher, Laboratory of hemorheology, hemostasis and pharmacokinetics, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Bulat M. Akhmetzyanov, PhD student, Department of neuroradiology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Zuhra S. Gadzhieva, PhD student, 3rd Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Elena I. Kremneva, PhD (Med.), researcher, Department of neuroradiology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Elena V. Gnedovskaya, PhD, senior researcher, 3rd Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Marina V. Krotenkova, D. Sci. (Med.), Head of the 3rd Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Идентификация случаев болезни Ниманна–Пика типа С в группе атаксий неясного генеза у взрослых

С.А. Ключников¹, Т.Ю. Прошлякова², Г.В. Байдакова², Е.П. Нужный¹, Н.С. Николаева¹, З.А. Гончарова³, Н.А. Фомина-Чертоусова³, Е.В. Дегтерева³, В.В. Черникова⁴, К.В. Горшкова⁵, Н.С. Артемова⁶, Л.П. Шперлинг⁷, Л.Н. Антипова⁸, О.Ю. Циплугина⁸, И.Л. Иванова⁹, Л.В. Чепкасова¹⁰, С.Н. Иллариошкин¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону, Россия;

⁴ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара, Россия;

⁵МАУ «Центральная городская клиническая больница № 23», Екатеринбург, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Россия;

⁷Областной центр экстрапиримидных заболеваний с кабинетом ботулинотерапии ГАУЗ Новосибирской области «Городская клиническая поликлиника № 1», Новосибирск, Россия; ⁸ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия;

⁹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», Ижевск, Россия;

¹⁰ГБУЗ «Городская клиническая больница № 9», Ижевск, Россия

Введение. Болезнь Ниманна–Пика типа С (БНП-С) – редкая нейровисцеральная лизосомная болезнь накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования, развивающаяся в результате нарушения внутриклеточного транспорта холестерина и других липидов. Возможность проведения патогенетической терапии делает весьма актуальными вопросы скрининга популяции и выявления новых случаев заболевания.

Цель исследования – проведение биохимического и генетического скрининга в группе взрослых пациентов с атаксиями неясного генеза, дебютировавшими в раннем возрасте, для выявления новых случаев БНП-С, с последующим назначением патогенетической субстратредуцирующей терапии, а также изучением клинико-генетических и биохимических характеристик заболевания.

Материалы и методы. Обследованы 95 лиц обоего пола в возрасте 18–40 лет из различных регионов России, страдающие первичными атаксиями неустановленной этиологии в сочетании с другими неврологическими симптомами и/или висцеральными и психиатрическими расстройствами. Пациентам проведено неврологическое и нейропсихологическое обследование, при биохимическом скрининге исследованы концентрации оксистеролов (холестан-3 β ,5 α ,6 β -триол, 7-кетохолестерин) и хитотриозидазы плазмы крови. Носительство патогенных мутаций в генах NPC1 и NPC2 выявлялось с помощью полного секвенирования всех экзонов этих генов.

Результаты. При биохимическом скрининге выявлены 3 пациента, у которых концентрация холестан-3 β ,5 α ,6 β -триола и активность хитотриозидазы значительно превышали референсную норму, а концентрация 7-кетохолестерина была выше либо на уровне верхней границы нормы. При секвенировании гена NPC1 у двоих неродственных пациентов (женщина 21 года и мужчина 37 лет) выявлены по 2 патогенных мутации в комплаунд-гетерозиготной форме, что является подтверждением диагноза БНП-С. Клиническая картина была представлена комбинацией неврологических, психиатрических и висцеральных симптомов. У обоих пациентов мозжечковая атаксия сопровождалась дистонией и другими экстрапиримидными расстройствами, а также вертикальным надъядерным параличом зрения, бульбарными и псевдобульбарными симптомами. Имели место также аффективные расстройства и прогрессирующее когнитивное снижение, вплоть до развития деменции лобного типа. У обоих пациентов выявлены ультразвуковые признаки изолированной спленомегалии. В обоих случаях счет по шкале индекса вероятности БНП-С составил ≥ 200 баллов. Таким образом, в изученной выборке БНП-С выявлена у 2,1% больных.

Заключение. Биохимический скрининг оксистеролов и хитотриозидазы плазмы крови является быстрым и недорогим методом биохимической диагностики БНП-С, диагностическая ценность которого несомненна при интегральной оценке данных анамнеза, клинической картины заболевания, результатов инструментальной диагностики. Взрослые пациенты с ранними атаксиями, ассоциированными с висцеральными и психическими нарушениями, относятся к группе риска по БНП-С. Их необходимо в первую очередь направлять на скрининговые биохимические исследования, и в случае положительных результатов – проводить мутационный скрининг генов NPC1 и NPC2.

Ключевые слова: лизосомные болезни накопления, болезнь Ниманна–Пика типа С, патогенетическая терапия, атаксии с ранним началом, биохимический скрининг, оксистеролы, молекулярно-генетический анализ.

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: sergeklyush@gmail.com. Ключников С.А.

Для цитирования: Ключников С.А., Прошлякова Т.Ю., Байдакова Г.В., Нужный Е.П., Николаева Н.С., Гончарова З.А., Фомина-Чертоусова Н.А., Дегтерева Е.В., Черникова В.В., Горшкова К.В., Артемова Н.С., Шперлинг Л.П., Антипова Л.Н., Циплугина О.Ю., Иванова И.Л., Чепкасова Л.В., Иллариошкин С.Н. Идентификация случаев болезни Ниманна–Пика типа С в группе атаксий неясного генеза у взрослых. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(4): 37–46.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.5

Identification of Niemann–Pick type C disease in the group of ataxias of unclear origin in adults

Sergey A. Klyushnikov¹, Tatiana Yu. Proshlyakova², Galina V. Baydakova², Evgenii P. Nuzhnyi¹, Natalya S. Nikolaeva¹, Zoya A. Goncharova³, Neonila A. Fomina-Chertousova³, Elena V. Degtereva³, Victoria V. Chernikova⁴, Kristina V. Gorshkova⁵, Natalya S. Artemova⁶, Larisa P. Shperling⁷, Lyudmila N. Antipova⁸, Olga Yu. Tsyplugina⁸, Irina L. Ivanova⁹, Lyubov V. Chepkasova¹⁰, Sergey N. Illarionov¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia; ²Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;

³Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ⁴Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara, Russia;

⁵Central City Clinical Hospital N 23, Yekaterinburg, Russia; ⁶Clinic of South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

⁷Regional Center for Extrapyramidal Disorders and Botulinum Therapy, City Clinical Hospital N 1, Novosibirsk, Russia;

⁸Regional Clinical Hospital N 2, Krasnodar, Russia; ⁹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia; ¹⁰City Clinical Hospital N 9, Izhevsk, Russia

Introduction. Niemann–Pick type C disease (NPC) is a rare neurovisceral lysosomal storage disease with an autosomal recessive type of inheritance that develops as a result of abnormal intracellular transport of cholesterol and other lipids. The possibility of pathogenetic therapy makes it very important to screen the population and identify new cases of the disease.

Objective. Conducting biochemical and genetic screening in the group of adult patients with early-onset ataxia of unclear origin to detect new cases of NPC, with subsequent initiation of pathogenetic substrate reduction therapy and studies of clinical, genetic and biochemical characteristics the disease.

Materials and methods. Ninety-five persons (18–40 years of age), both males and females, from different regions of Russia suffering from primary ataxia of unknown origin, associated with other neurological symptoms and/or visceral and psychiatric disorders, were examined. Patients underwent neurological examination and neuropsychological testing. During biochemical screening, the concentrations of blood plasma oxysterols (cholestane-3 β ,5 α ,6 β -triol and 7-ketocholesterol) and chitotriosidase were examined. The presence of pathogenic mutations in the NPC1 and NPC2 genes was detected by total sequencing of all exons of these genes.

Results. On biochemical screening, 3 patients were identified whose cholestane-3 β ,5 α ,6 β -triol concentration and chitotriosidase activity were significantly higher than the reference norm, and 7-ketocholesterol concentration was either higher or at the level of the upper limit of the norm. On sequencing of the NPC1 gene, two unrelated patients (21-year-old woman and 37-year-old man) were found to carry 2 pathogenic compound heterozygous mutations each, and these findings confirm the diagnosis of NPC. The clinical picture was represented by a combination of neurological, psychiatric and visceral symptoms. In both patients, cerebellar ataxia was accompanied by dystonia and other extrapyramidal disorders, as well as vertical supranuclear gaze palsy, and bulbar and pseudobulbar symptoms. There were also affective disorders and progressive cognitive decline up to dementia of the frontal type. Both patients had ultrasound signs of isolated splenomegaly. The score for the NPC suspicion index was ≥ 200 points. Thus, in the studied group, NPC was detected in 2.1% of patients.

Conclusions. Biochemical screening of oxysterols and chitotriosidase of blood plasma is a quick and inexpensive method for biochemical diagnosis of NPC, the diagnostic value of which is unquestionable in the case of integrated assessment of the history of the disease, the clinical picture and the results of instrumental diagnostic exams. Adult patients with early-onset ataxia associated with visceral and psychiatric disorders are at risk group for having NPC. They should primarily be sent to screening biochemical studies, and, in case of positive results, to carry out mutation screening of NPC1 and NPC2 genes

Keywords: lysosomal storage diseases, Niemann–Pick type C disease, pathogenic therapy, early-onset ataxias, biochemical screening, oxysterols, molecular genetic analysis.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80, Research Center of Neurology. E-mail: sergeklyush@gmail.com. Klyushnikov S.A.

For citation: Klyushnikov S.A., Proshlyakova T.Yu., Baydakova G.V., Nuzhnyi E.P., Nikolaeva N.S., Goncharova Z.A., Fomina-Chertousova N.A., Degtereva E.V., Chernikova V.V., Gorshkova K.V., Artemova N.S., Shperling L.P., Antipova L.N., Tsyplugina O.Yu., Ivanova I.L., Chepkasova L.V., Illarionov S.N. [Identification of Niemann–Pick type C disease in the group of ataxias of unclear origin in adults]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(4): 37–46. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.5

Введение

Болезнь Ниманна–Пика типа С (БНП-С) относится к числу редких нейровисцеральных наследственных нарушений обмена веществ, передающихся по аутосомно-рецессивному типу. БНП-С – лизосомная болезнь накопления, развивающаяся вследствие нарушения внутриклеточного транспорта холестерина и других липидов с последующим депонированием неэтерифицированного холестерина и гликофинголипидов в эндосомах и лизосомах [1–5]. БНП-С вызывается чаще всего недостаточностью функции мембранного стеролчувствительного транспортного белка (различные мутации гена NPC1 на хромосоме 18q11-q12, обуславливающие 95% случаев болезни – OMIM #257220); гораздо реже БНП-С связана с дефицитом лизосомально-

го холестерин-связывающего белка NPC2 (ген NPC2 на хромосоме 14q24.3, около 4% случаев – OMIM #607625) [6]. Продукты нарушенного метаболизма холестерина и гликофинголипидов в избытке откладываются в органах-мишенях, преимущественно в головном мозге и ретикулоэндотелиальной системе (печени и селезенке), что и вызывает развитие фенотипа заболевания. БНП-С в большинстве случаев дебютирует на первом десятилетии жизни и характеризуется появлением и постепенным прогрессированием мозжечковой атаксии, надъядерной офтальмоплегии, экстрапирамидных нарушений (в первую очередь, дистонии и брадикинезии), спастичности, генерализованных эпилептических припадков, геластической катаплексии, бульбарных и псевдобульбарных нарушений с развитием дисфагии, дизартрии, а также когнитивным

снижением вплоть до развития деменции [6–8]. Характерным соматическим проявлением заболевания является гепатоспленомегалия либо изолированная спленомегалия легкой и умеренной степени выраженности.

В 2010 г. М.Т. Vanier (Франция) предложила классификацию клинических фенотипов БНП-С в зависимости от возраста дебюта [8], выделив перинатальную (дебют – до 2 мес жизни), раннюю младенческую (от 2 мес до 2 лет), позднюю младенческую (от 2 до 6 лет), юношескую (от 6 до 15 лет) и взрослую (дебют – после 15 лет) формы. Более ранний дебют симптомов, особенно у младенцев, обуславливает более быстрое, злокачественное течение БНП-С с развитием внутриспеченочного холестаза, гепатоспленомегалии и наступлением летального исхода вследствие печеночной и дыхательной недостаточности при минимуме или отсутствии неврологических нарушений. Поздние случаи БНП-С с дебютом заболевания в юношеском или взрослом возрасте характеризуются медленным прогрессированием на протяжении десятилетий. При умеренной выраженности двигательных расстройств они могут сопровождаться психическими нарушениями (аффективными расстройствами, психозами, апатией), что создает значительные трудности в клинической диагностике. В большинстве случаев поздних форм БНП-С в анамнезе имеются указания на желтушность кожных покровов (проявления холестаза) в раннем неонатальном периоде или наличие гепатоспленомегалии, однако данные висцеральные проявления с течением времени в существенной степени нивелируются, и на первый план выходят неврологические и психические расстройства, прогрессирующая деменция [8, 9]. Ведущие неврологические симптомы – мозжечковая атаксия, дистония, надъядерный паралич зрения – не являются высокоспецифичными, однако их сочетание формирует весьма своеобразный фенотип, практически патогномичный для данного заболевания. Начальные проявления БНП-С (неуклюжесть при выполнении произвольных движений, трудности усвоения школьного учебного материала) также неспецифичны, однако в дальнейшем присоединяются другие неврологические и психиатрические проявления, заболевание неуклонно прогрессирует и при отсутствии лечения неизбежно заканчивается летальным исходом [10]. Особенности клинических проявлений различных форм и вариантов БНП-С подробно освещены в литературе [5, 8, 11–16].

Диагностика заболевания по-прежнему вызывает сложности у специалистов и базируется на тщательном анализе анамнестических данных, клинической феноменологии заболевания с выявлением характерных ключевых симптомов, проведении дифференциальной диагностики для исключения других нозологий, верификации диагноза с помощью биохимических и молекулярно-генетических методов [6]. Для облегчения первичного клинического скрининга пациентов с высокой вероятностью развития БНП-С применяется *индекс вероятности БНП-С*, разработанный группой международных экспертов по данному заболеванию [14, 17]. Индекс вероятности БНП-С построен на принципе оценки чувствительности и специфичности отдельных клинических проявлений БНП-С и их комбинаций. Данная балльная оценочная шкала позволяет количественно посиндромно оценить клиническую картину заболевания, способствуя отбору пациентов с высокой степенью вероятности наличия БНП-С для проведения дальнейшей лабораторной диагностики. Диагноз БНП-С считается более вероятным при сумме баллов свыше 70, при балльной оценке менее 40 – маловероятным. В настоящее

время разработана новая редакция индекса с более высокой селективностью, учитывающая прогностический риск развития заболевания и возраст пациентов (отдельно для детей 0–4 лет и пациентов более старшей возрастной категории) [18].

Длительное время ведущим методом лабораторной диагностики БНП-С оставался гистохимический метод окрашивания филипином клеток культуры фибробластов, однако в настоящее время разработаны более чувствительные методики, основанные на визуализации продуктов нарушенного метаболизма холестерина [19]. Показано, что в плазме крови индивидуумов, страдающих БНП-С, происходит аккумуляция производных холестерина – оксистеролов, в частности холестан-3 β ,5 α ,6 β -триола (С-триол) и 7-кето-холестерина (7-КС). Разработаны высокочувствительные методы количественного анализа оксистеролов плазмы крови на основе масс-спектрометрии [19, 20], успешно внедренные в практику более чем в 30 лабораториях по всему миру [19], в том числе в России [21]. Данные методы биохимической диагностики пригодны для скринингового анализа больших когорт пациентов, хотя и не являются полностью специфичными для данного заболевания [19]. Кроме этого, возможно измерять активность хитотриозидазы (ХТ) – лизосомного фермента, активность которого повышается при многих лизосомных болезнях накопления и чрезвычайно информативна в качестве скринингового маркера при болезни Гоше (повышение в сотни раз), но также ее активность может возрастать и при БНП-С, особенно у детей.

Последней разработкой в плане биохимической диагностики БНП-С является детекция лизосфингомиелина-509 (LSM-509) в плазме и сухих пятнах крови методом tandemной масс-спектрометрии и желчных кислот в плазме, моче и сухих пятнах крови [19, 22–25].

«Золотым стандартом» лабораторной диагностики БНП-С остается ДНК-диагностика методом прямого секвенирования всех экзонов генов *NPC1* и *NPC2* [19]. Сложность и дороговизна метода в сочетании с длительностью его проведения делает такой молекулярный скрининг доступным лишь для специализированных лабораторий. Молекулярно-генетический анализ проводится в качестве завершающего подтверждающего исследования, он обязателен при выявлении повышенных уровней оксистеролов в плазме крови пациентов и при тестировании лиц из группы риска в отягощенной семье, которое проводится только после предшествующей идентификации мутаций у членов семьи. Выявленные в семьях гетерозиготные носители мутантного гена не имеют риска развития заболевания. Кроме того, ДНК-анализ осуществляется при проведении пренатальной и преимплантационной генетической диагностики у беременных из группы риска, что необходимо в целях планирования семьи. В последнее время ДНК-диагностика БНП-С нередко выполняется в рамках проведения панельного экзомного секвенирования.

БНП-С является в значительной степени курабельным наследственным нейрометаболическим заболеванием. Разработан метод патогенетической терапии БНП-С препаратом **миглустат** (Завеска®) швейцарской фирмы «Actelion Pharmaceuticals Ltd.», ингибирующим глюкозилцерамидсинтазу – фермент, катализирующий первый этап синтеза большинства гликофинголипидов, что обеспечивает уменьшение их накопления в клетках. Миглустат улучшает или стабилизирует глазодвигательные функции, глотание,

когнитивную сферу, нивелирует двигательные нарушения и психические расстройства. Эффективность применения миглустата при БНП-С отражена в многочисленных публикациях [26–30].

В настоящее время заболеваемость БНП-С считается равной 1:100 000–1:120 000 живых новорожденных [8, 19, 31], болезнь распространена во всех популяциях. Учитывая представленность БНП-С во всех возрастных категориях, неспецифичность начальных клинических проявлений, недостаточную осведомленность неврологов и педиатров о данном заболевании, общепринятые цифры заболеваемости БНП-С представляются заниженными. Возможность проведения патогенетической терапии делает весьма актуальными вопросы скрининга популяции и выявления новых случаев заболевания. Большой интерес представляет работа немецких авторов из Университета Тюбингена [32], которые изучили возможность применения таргетного высокопроизводительного секвенирования с целью выявления больных БНП-С среди пациентов с атаксией неясного генеза с ранним началом. В выборке из 96 пациентов различного возраста с дебютом атаксии до 40 лет были выявлены 2 взрослых пациента (мужчина и женщина) с БНП-С, у которых обнаружены патогенные мутации в гене *NPC1*, что составило 2,1% от всех обследованных лиц. У обоих пациентов имели место прогрессирующая атаксия, замедление вертикальных саккад, нарушение исполнительных функций. Авторами сделан вывод о том, что метод таргетного высокопроизводительного секвенирования является эффективным скрининговым методом на предмет выявления БНП-С в группах пациентов с атаксией с ранним началом, что позволяет отнести таких пациентов в группу риска по БНП-С.

В России в настоящее время доступны как ДНК-диагностика БНП-С, так и биохимический скрининг пациентов с детекцией оксистеролов в плазме крови и лизосфингомиелина-509 в сухих пятнах крови [21, 33–36], однако селективный скрининг среди взрослых пациентов, страдающих атаксиями неясной этиологии, ранее не проводился. В связи с вышеизложенным нами была поставлена цель исследования – провести биохимический скрининг в группе взрослых пациентов с атаксиями неясного генеза с ранним началом симптомов, выявить при этом новые случаи БНП-С с целью своевременного назначения патогенетической субстратредуцирующей терапии, а также изучить клинко-генетические и биохимические характеристики болезни в идентифицированных случаях.

Материалы и методы

Обследовали взрослых пациентов (18 лет и старше) из различных регионов Российской Федерации с клиническими проявлениями первичной атаксии, причем особое внимание уделялось больным с атаксиями, ассоциированными с другими неврологическими и психиатрическими симптомами: глазодвигательными расстройствами, экстрапиримидными симптомами, когнитивными нарушениями, спастичностью, психическими расстройствами. Первоначальная выборка составила 146 пациентов (87 мужчин и 59 женщин), в дальнейшем для анализа были отобраны 95 пациентов, возраст которых не превышал 40 лет на момент обследования (58 мужчин и 37 женщин), т.к. была поставлена задача сопоставления полученных результатов с данными немецких авторов [32]. Средний возраст данной выборки составил $29,97 \pm 7,54$ года. Важным условием явля-

лось исключение известных форм наследственных атаксий и экстрапиримидной патологии: прогрессирующих ауто-сомно-доминантных спиноцереbellарных атаксий (СЦА), болезни Фридрейха, атаксий с окуломоторной апраксией, атаксий митохондриального генеза, других форм нейро-метаболических заболеваний и т.д. В связи с этим пациентам проводилось детальное общеневрологическое обследование, нейропсихологическое тестирование и соответствующие лабораторно-инструментальные исследования: биохимическая и молекулярно-генетическая диагностика, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного либо спинного мозга, по показаниям – электроэнцефалография. Всем пациентам также проводилась ориентировочная оценка клинического синдрома по оригинальной редакции индекса вероятности БНП-С [14, 17].

Для скринингового биохимического анализа использовалась плазма крови пациентов. Перед забором крови все пациенты подписывали информированное согласие на проведение исследования. Концентрации С-триола и 7-КС определяли в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ на tandemном масс-спектрометре «Sciex 3200QTrap» («AB Sciex», США) с высокоэффективной жидкостно-хроматографической системой LC20 («Shimadzu», Япония). Активность ХТ измеряли стандартным флюориметрическим методом на флюориметре «LS55 Luminescence Spectrometer» («Perkin Elmer», Великобритания) при $E_{ex}=365$ нм и $E_{em}=450$ нм. При интерпретации результатов измерений концентрации 7-КС учитывался известный факт нестабильности и увеличения концентрации метаболита в образцах плазмы с течением времени и при нарушениях правил хранения и транспортировки образцов [35].

При положительных находках биохимической диагностики и в случаях любых сомнений в диагнозе проводился молекулярно-генетический анализ – прямое секвенирование всех 25 экзонов гена *NPC1* и 5 экзонов гена *NPC2* (также на базе лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ). Нуклеотидную последовательность фрагментов определяли методом прямого автоматического секвенирования согласно протоколу фирмы-производителя на приборе «ABI PRISM 3500xL Genetic Analyzer» («Applied Biosystems», США). Результаты секвенирования анализировали с помощью программ Chromas и Nucleotide BLAST (NCBI, США).

Пациентов с подтвержденным диагнозом БНП-С стационарно обследовали в 5-м неврологическом отделении (дегенеративные и наследственные заболевания нервной системы) ФГБНУ НЦН, где проводилось их комплексное неврологическое обследование и нейропсихологическое тестирование.

Степень тяжести атаксии оценивали по шкале SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) [37, 38], которая является клиническим инструментом для количественной оценки выраженности мозжечковой атаксии. Структурно она состоит из 8 оценочных модулей: ходьба, стояние, сидение, речь, пальцевое слежение, пальце-носовая проба, проба на дисдиадохокinez, пяточно-коленная проба. Суммарный балл по шкале SARA – в диапазоне от 0 (норма) до 40 (тяжелая атаксия). Шкале SARA валидизирована и применяется при клинической оценке выраженности различных форм атаксий, преимущественно ауто-сомно-доминантных СЦА и ауто-сомно-рецессивных атаксий.

Нейропсихологическое тестирование пациентов проводили с использованием краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA). Кроме этого, степень инвалидизации пациентов с БНП-С оценивали по шкале инвалидности (Disability Scale) [39], разработанной специально для быстрой оценки скорости прогрессирования БНП-С и эффективности патогенетической терапии. Данная шкала состоит из 6 оценочных модулей (способность к самостоятельному передвижению, манипуляции руками, речь, глотание, судороги, глазодвигательные нарушения), минимальный суммарный балл по шкале – 6 (минимальная степень инвалидности), максимальный – 24 (тяжелая инвалидизация).

Математическую обработку полученных данных проводили в программе Microsoft Excel 2016. Использовали методы описательной статистики с расчетом медианы, максимальных и минимальных показателей величин.

Результаты

Источником информации о клиническом статусе обследованных пациентов явились карты, заполнявшиеся специалистами, участвовавшими в исследовании. Клинические и лабораторные характеристики пациентов представлены в табл. 1. Объединяющим симптомом для всех пациентов было наличие мозжечковой атаксии. Другие неврологические симптомы были представлены дистонией, бульбарными и псевдобульбарными симптомами (дизартрия, дисфагия), мышечной спастичностью или гипотонией, нейросенсорной тугоухостью, катаплексией, различными окуломоторными расстройствами, эпилептическими припадками, хореоформными гиперкинезами, брадикинезией, периферической полиневропатией. Психические нарушения характеризовались снижением когнитивных функций, в ряде случаев вплоть до развития деменции, аффективными расстройствами (повышенной раздражительностью, депрессией или биполярными расстройствами), апатией, галлюцинаторно-бредовой симптоматикой. Висцеральные

симптомы были представлены водянкой плода, желтухой новорожденных и внутрипеченочным холестазом в анамнезе, гепато-, сплено- или гепатоспленомегалией. В зависимости от различных сочетаний неврологических, психических и висцеральных симптомов анализируемая выборка была разделена на 4 группы: пациенты с изолированной неврологической симптоматикой (1-я группа, $n=22$), больные с сочетанием неврологических и висцеральных симптомов (2-я группа, $n=3$), больные с неврологическими и психиатрическими проявлениями (3-я группа, $n=58$) и пациенты с наличием как неврологических/психических, так и висцеральных симптомов (4-я группа, $n=12$).

В 1-й группе лишь у 1 пациентки суммарный балл по индексу вероятности составил 130, у остальных он не превышал 70 (медиана – 27,5). У данной пациентки 20 лет атаксия сочеталась со спастичностью и высокими сухожильными рефлексами, преимущественно в нижних конечностях, элементами мышечной дистонии в стопах, дизартрией, дисфагией, периферической невропатией, ограничением движений глазных яблок по вертикали. Когнитивный и психический статус пациентки сохранены. При биохимическом исследовании выявлено незначительное повышение концентрации 7-КС до 79 нг/мл, остальные биохимические маркеры были в норме, что может быть объяснено нестабильностью концентрации 7-КС при нарушении условий хранения и транспортировки образца, как отмечалось ранее. Пациентке было проведено секвенирование генов *NPC1* и *NPC2*, выявлен ряд генетических полиморфизмов в гене *NPC1*, не ассоциированных с развитием БНП-С. В настоящее время диагностический поиск у данной пациентки направлен на исключение различных форм наследственных спастических параличей. Также в 1-й группе у 4 пациентов отмечено повышение активности ХТ в 1,3–3,5 раза, однако оксистеролы оставались в пределах референсных значений.

Вторую группу составили пациенты с атаксией, дизартрией, дистонией и висцеральными симптомами (холестазом, умеренной гепатоспленомегалией). Несмотря на то что

Таблица 1. Характеристика и результаты биохимического скрининга пациентов с атаксиями неясной этиологии ($n=95$; медиана [min–max])

Table 1. Characteristics and results of biochemical screening of patients with ataxia of unknown etiology ($n=95$; медиана [min–max])

Показатель / Index	Группа / Group			
	1	2	3	4
n	22	3	58	12
Клинические симптомы / Clinical symptoms	Неврологические симптомы / Neurological symptoms	Висцеральные + неврологические симптомы / Visceral + neurological symptoms	Неврологические + психиатрические симптомы / Neurological + psychiatric symptoms	Висцеральные + неврологические + психиатрические симптомы / Visceral + neurological + psychiatric symptoms
Возраст, годы / Age, years ($M \pm m$)	29,0 \pm 7,14	21,0 \pm 5,8	31,0 \pm 7,41	23,5 \pm 8,0
Индекс вероятности, баллы / Probability index, scores	27,5 [10; 130]	80 [80; 130]	61 [30; 119]	190 [160; 253]
С-триол, нг/мл (норма 2–50) / C-triol, ng/ml (normal range, 2–50)	4,65 [1,7; 6,7]	4,1 [2,3; 5,9]	3,8 [1,9; 11,2]	7,5 [2,0; 107,0]
7-КС, нг/мл (норма 10–75) / 7-KS, ng/ml (normal range, 10–75)	39,7 [10,0; 79,0]	23,0 [19,2; 28,8]	30,4 [7,6; 221,4]	36,7 [18,0; 290,0]
ХТ, нМ/мл/ч (норма 2,5–100,0) / KhT, nM/ml/hour (normal range, 2.5–100.0)	32,5 [6,0; 355,0]	10,0 [7,0; 41,0]	46,5 [0,0; 573,0]	46,5 [1,0; 326,0]

баллы индекса вероятности у данных пациентов варьировали от 80 до 130, показатели концентрации оксистеролов и активности ХТ оставались в пределах нормы. Диагностический поиск у данных пациентов продолжается.

Третья группа составила самую значительную часть выборки, в нее вошли пациенты с комбинацией атаксии и других неврологических симптомов, описанных выше, а также когнитивных (86% пациентов из данной группы) и/или психических нарушений. Однако ни у одного из пациентов данной группы не выявлено висцеральных расстройств, характерных для БНП-С, в анамнезе они также отсутствовали. Концентрация С-триола во всех пробах не превышала норму (см. табл. 1), лишь у одного пациента с клиникой атаксии, дизартрии, мышечной спастичности, снижением когнитивных функций выявлено повышение концентрации 7-КС до 221 нг/мл при нормальных уровнях активности ХТ, что также может быть объяснено нарушением правил транспортировки и хранения образца. В 3-й группе у 12 пациентов (20,7%) выявлено превышение верхней границы нормы активности ХТ от 118 до 573 нМ/мл/ч, однако у всех этих пациентов показатели концентрации оксистеролов находились в пределах референсной нормы. Несомненно, необходим дальнейший диагностический поиск с целью выявления в данной группе других форм нейрометаболической патологии, не ассоциированной с БНП-С.

Четвертая группа пациентов оказалась наиболее «богатой» в плане результатов биохимического скрининга и молекулярно-генетического анализа. Минимальное значение индекса вероятности БНП-С составило 160 баллов при максимальном значении 253 балла. У 2 пациентов по результатам исследований верифицирована БНП-С. Приводим подробное описание клинических случаев.

Пациентка М.К., 21 год, единственная дочь у родителей, не связанных кровно-родственными отношениями. Во время осмотра пациентка предъявляла жалобы на шаткость и неустойчивость при ходьбе, дрожание рук, нарушения речи, плохой сон, снижение памяти. Мать пациентки дополнила также жалобы дочери следующими фактами: дрожание рук усиливается при волнении и целенаправленных движениях, отмечается периодическое поперхивание твердой и жидкой пищей (2–3 раза в день), иногда падает при ходьбе, снижен слух.

Анамнез. Со слов матери, пациентка родилась от нормальной беременности, доношенной, желтухи новорожденных не было, раннее развитие проходило без особенностей. Первые признаки заболевания появились в 3 года – неловкость движений (разливала воду из чашки), нарушение походки, с трудом могла быстро бегать, присоединился тремор рук. В школе первоначально занималась физической культурой в основной группе, однако нарастали затруднения при беге, особенно на длинные дистанции. С начальных классов школы отмечались снижение памяти и внимания, сказывающиеся на успеваемости. К 12–13 годам нарушения памяти стали очевидными, тогда же стали заметны нарушения речи. Мелкая моторика оставалась сохранна (девочка занималась бисероплетением). В 15 лет была впервые осмотрена неврологом, выявлены глазодвигательные нарушения (трудности при взгляде вниз и вверх). С 18 лет присоединились нарушения мелкой моторики рук. На МРТ головного мозга было выявлено расширение субарахноидального пространства больших полушарий головного мозга и мозжечка, расширение периваскулярных пространств в области

базальных ядер. Пациентка неоднократно консультировалась генетиком, однако диагноз оставался неясен, исключались эссенциальный тремор с когнитивными нарушениями резидуально-органического генеза, орфанные болезни – гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона), болезнь Помпе, митохондриальная патология, СЦА. Молекулярно-генетическое исследование ДНК для исключения наиболее частых форм доминантных СЦА (СЦА 1, СЦА 2, СЦА 3) показало отрицательный результат. Пациентке удалось закончить 9 классов общеобразовательной школы с посредственной успеваемостью и профессионально-техническое училище, однако работать она не смогла по состоянию здоровья. Периодически была раздражительной, эмоционально лабильной.

При оценке *соматического статуса* пациентки патологических особенностей со стороны внутренних органов не выявлено. При физикальном осмотре печень и селезенка не увеличены. *Неврологический статус:* сознание ясное, ориентирована во времени, пространстве и собственной личности. Глазные щели и зрачки равные, следящие движения глазных яблок по горизонтали не нарушены. Отмечается парез взора по вертикали при медленном слежении глаз, наиболее выраженный при быстрых саккадирующих движениях глазных яблок. Парез взора более выражен при взгляде вниз, вестибулоокулярный рефлекс по вертикали положительный (офтальмопарез носит надядерный характер). Нистагма нет. Слух субъективно снижен. Отмечаются повышение глоточного рефлекса, дисфагия, дизартрия (речь замедленная, слабomodulированная). Легкая девиация языка вправо. Сила и объем движений в конечностях сохранены. Мышечная гипотония в руках и ногах, легкая гипермобильность суставов. Сухожильные рефлексы с рук живые, симметричные, в ногах – симметрично оживлены. Отмечаются патологические кистевые рефлексы сгибательной группы: Якобсона–Ласка, Гофмана, Россолимо, более выраженные справа. Дистоническая установка кистей, стоп. Имеют место умеренно выраженные мозжечковые нарушения – счет по шкале SARA 12,5 балла. Пальце-носовую и пяточно-коленную пробы выполняет с дисметрией и интенцией с двух сторон, больше слева, отмечается дисдиадохокinez. В пробе Ромберга слегка пошатывается. Походка атактическая, при ходьбе заметна дистоническая деформация туловища, отмечается дистония кистей и стоп. ТанDEMная походка грубо нарушена, без поддержки невозможна, фланговая ходьба выполняется без поддержки. Чувствительность не нарушена. Функции тазовых органов самостоятельно контролирует. Оценка по шкале инвалидности – 10 баллов.

Проведено *нейропсихологическое тестирование:* по результатам тестирования по шкале MoCA выявлено наличие умеренной степени выраженности когнитивных нарушений (счет по шкале MoCA – 19 баллов из 30, преимущественно нарушены память и лобные функции), счет по шкале MMSE – 28 баллов из 30. Параметры рутинных лабораторных исследований в пределах референсных значений нормы, кроме повышения аланинаминотрансферазы до 87 Ед/л и умеренной тромбоцитопении до $161 \times 10^9/л$. При *ультразвуковом исследовании* (УЗИ) органов брюшной полости выявлены признаки умеренного фиброза печени, деформация желчного пузыря, спленомегалия (селезенка увеличена до 14×5 см, площадь 64 см²).

Учитывая характер развития заболевания, неврологический синдром, в основе которого лежит атаксия в сочетании с

дистонией и глазодвигательными расстройствами, когнитивные нарушения, наличие спленомегалии по данным УЗИ, предположено наличие у пациентки БНП-С. Сумма баллов по индексу вероятности БНП-С составила 200 баллов. С целью верификации диагноза были проведены биохимическая и молекулярно-генетическая диагностика в лаборатории НБО МГНЦ. У пациентки выявлено повышение концентрации оксистеролов в плазме крови: С-триол – 107 нг/мл и 7-КС – 290 нг/мл, также отмечено повышение активности хитотриозидазы до 140 нмоль/ч/мл. При анализе гена NPC1 выявлено компаунд-гетерозиготное носительство двух мутаций: замены с.2833G>A (p.Asp945Asn) в экзоне 19 и с.2974G>C (p.Gly992Arg) в экзоне 20. Таким образом, диагноз БНП-С был подтвержден с помощью биохимической и молекулярно-генетической диагностики. Учитывая дебют заболевания в возрасте от 2 до 6 лет, можно констатировать наличие у пациентки поздней младенческой формы заболевания. В настоящее время пациентка получает патогенетическую терапию препаратом миглустат.

Пациент О.И., 37 лет, предъявляет жалобы на насильственные движения в мышцах рук, ног, лица, туловища, шеи, нарушение ходьбы, речи, нарушение глотания, снижение памяти, бессонницу. Родители пациента в кровном родстве не состоят, родная сестра здорова. Из *анамнеза* известно, что беременность и роды матери протекали без патологии, родился в срок. Ранее развитие протекало соответственно возрасту. В 4 года перенес эпидемический паротит, осложнившийся менингоэнцефалитом, в дальнейшем чувствовал себя удовлетворительно. В 8-летнем возрасте появились неловкость и неуклюжесть, замедленность произвольных движений, которые постепенно нарастали. В возрасте 14 лет возникли насильственные движения рук и туловища, через год – неустойчивость и шаткость при ходьбе, нечеткость речи. Неврологом по месту жительства был установлен диагноз «хронический вялотекущий энцефалит с подкорковым синдромом», с тех пор пациент периодически проходил курсы амбулаторного и стационарного лечения. Несмотря на прогрессирование заболевания, снижение памяти, пациент смог закончить школу и техникум, до 27 лет работал. Заболевание продолжало прогрессировать, сохранялись насильственные движения, нарастали координаторные расстройства. К 33–34 годам значительно снизилась память на текущие и отдаленные события, появилась раздражительность. В течение последнего года присоединилась дисфагия, начал поперхиваться практически при каждом приеме пищи. Пациент также с 24-летнего возраста страдает железодефицитной анемией, хроническим гастродуоденитом, выявлен дивертикулез кишечника. Перенес операцию риносептопластики в возрасте 36 лет.

Диагностический поиск проводился в направлении исключения различных нейродегенеративных заболеваний. В возрасте 32 лет был установлен диагноз «гепатолентикулярная дегенерация», назначена меддегонная терапия, однако эффекта от приема D-пенициллина не наблюдалось. В связи с наличием хореоформных гиперкинезов проводилась дифференциальная диагностика с болезнью Гентингтона, при ДНК-анализе данный диагноз был исключен.

При *объективном осмотре* общее состояние пациента удовлетворительное, нарушений со стороны внутренних органов не выявлено.

Неврологический статус. Сознание ясное. Контактен, ориентирован в месте и собственной личности, во времени

ориентирован ограниченно. Команды выполняет. Менингеальных симптомов нет. Зрачки, глазные щели равные. Парез зрака по вертикали при медленном слезении, вертикальная офтальмоплегия при попытке совершения быстрых саккадирующих движений глаз вверх и вниз. Вестибуло-окулярный рефлекс по вертикали положительный, таким образом, офтальмоплегия носит надъядерный характер. Блефароспазм при попытке слезения вниз. Конвергенция резко ослаблена. Чувствительность на лице не нарушена, точки выхода ветвей тройничного нерва безболезненны. Легкая сглаженность левой носогубной складки, сила мимических мышц сохранна. Слух не снижен, нистагма нет. Дизартрофония, речь медленная, слабомодулированная, временами неразборчивая. Насильственная улыбка, слюноотечение, выявляются аксиальные рефлексы (назобульбарный, хоботковый, Маринеску–Радовичи). Глоточный рефлекс усилен. Язык по средней линии. Парезов нет. Сухожильные рефлексы в руках снижены, D=S, в ногах живые, D=S. Вызываются кистевые сгибательные рефлексы Гофмана и Россолимо с двух сторон. Диффузная мышечная гипотония. Хореоатетоз, преимущественно в дистальных отделах рук, в сочетании с кинезиогенной дистонией в руках, ногах, туловище. Динамические пробы выполняет с грубой гипокинезией. Координаторные пробы – с грубой дисметрией и интенцией, отмечается адиадохокинез с двух сторон. В пробе Ромберга пошатывается в стороны. Постуральной неустойчивости нет. Походка самостоятельная, на расширенной базе, при ходьбе усиливается дистония и хореоформный гиперкинез в руках и ногах. Тандемная, фланговая походка без поддержки невозможны. Оценка по шкале SARA – 20,5 балла (выраженная атаксия). Чувствительных нарушений нет. Функции тазовых органов не нарушены. Отмечается пространственная апраксия (хуже справа). Оценка по шкале инвалидности – 14 баллов.

При проведении *нейропсихологического тестирования* по шкале MoCA выявлено наличие выраженной деменции (12 баллов из 30), по шкале MMSE – 19 баллов из 30. Выявлены выраженные нарушения памяти, лобная дисфункция.

По данным *общего анализа крови* отмечается снижение гемоглобина до 115 г/л и цветового показателя до 0,57, значительно выраженная гипохромия, умеренно выраженный анизоцитоз. *Биохимический анализ крови* – без патологических изменений. При *УЗИ органов брюшной полости* выявлена изолированная спленомегалия (площадь сечения селезенки 80 см² при возрастной норме 40 см²). *MPT головного мозга* – выявлена умеренно выраженная смешанная гидроцефалия.

Учитывая приведенные клинические и лабораторно-инструментальные данные, было высказано предположение о наличии у пациента БНП-С. Счет по шкале индекса вероятности составил 215 баллов. Пациенту проведен биохимический скрининг, при котором выявлено повышение в плазме крови концентрации С-триола до 61,5 нг/мл, концентрация 7-КС составила 74 нг/мл (верхняя граница нормы), активность ХТ сохранялась в пределах референсных значений нормы. При анализе гена NPC1 выявлено компаунд-гетерозиготное носительство двух патогенных мутаций: замены с.2861C>T (p.Ser954Leu) в экзоне 19 и с.3140C>T (p.Thr1047Ile) в экзоне 21. Таким образом, диагноз БНП-С подтвержден с помощью биохимической и генетической диагностики. Учитывая дебют заболевания в 8-летнем возрасте, констатировано наличие у пациента ювенильного варианта заболевания. Пациенту также назначен миглустат.

В анализируемой группе пациентов с атаксиями еще у одной пациентки 30 лет с клинической картиной атаксии, дизартрии, дисфагии, глазодвигательных нарушений, гепатоспленомегалии и когнитивного дефицита обнаружено повышение С-триола, 7-КС и ХТ, соответственно, до 77,9 нг/мл, 143,3 нг/мл и 326 нМ/мл/ч. Счет по шкале индекса вероятности БНП-С – 172 балла. Было проведено полное секвенирование генов *NPC1* и *NPC2*, патогенных мутаций не выявлено, обнаружены полиморфизмы гена *NPC1*, не ассоциированные с БНП-С. В данном случае также продолжается диагностический поиск, в первую очередь исключение других липидозов и нейрометаболических заболеваний, учитывая неспецифичность показателей концентраций С-триола, 7-КС и ХТ.

Обсуждение

Нами проведено исследование большой выборки пациентов (95 лиц обоего пола) в возрасте 18–40 лет, страдающих первичными атаксиями неустановленной этиологии, ассоциированными с другими неврологическими симптомами и/или с висцеральными и психиатрическими расстройствами. В результате биохимического скрининга – исследования концентраций С-триола, 7-КС и активности ХТ – выявлены 3 пациента, у которых концентрация С-триола и активность ХТ значительно превышали норму, а концентрация 7-КС была либо выше, либо на уровне верхней границы нормальных значений. После полного секвенирования гена *NPC1* у 2 неродственных пациентов (женщина 21 года и мужчина 37 лет) выявлены по 2 патогенных мутации в компаунд-гетерозиготной форме, что является подтверждением наличия у данных пациентов БНП-С. Клиническая картина у больных соответствовала классическим описаниям: это комбинация неврологических, психиатрических и висцеральных клинических проявлений. У обоих пациентов статико-локомоторная и динамическая мозжечковая атаксия сопровождалась дистонией и другими экстрапирамидными расстройствами (тремором, хореоатетозом, брадикинезией), а также вертикальным надъядерным офтальмопарезом или офтальмоплегией, бульбарными и псевдобульбарными симптомами. Нарушения со стороны высших корковых и психических функций представлены аффективными расстройствами (раздражительность, нарушения сна, эмоциональная лабильность) и прогрессирующим когнитивным снижением вплоть до развития выраженной деменции лобного типа. У обоих пациентов выявлены также ультразвуковые признаки изолированной спленомегалии. В обоих случаях счет по шкале индекса вероятности БНМ-С был равен или превышал 200 баллов.

Таким образом, в изученной выборке взрослых пациентов в возрасте до 40 лет БНП-С выявлена у 2,1% больных, что полностью соответствует результату немецких коллег [32]. Несомненно, исследование оксистеролов не обладает абсолютной чувствительностью и специфичностью для

БНП-С. Показано, что данные метаболиты могут повышаться при других сфинголипидозах, сопровождающихся дефицитом кислой сфингомиелиназы, при церебротендинальном ксантоматозе, дефиците 7-дегидрохолестерол-редуктазы (синдром Смита–Лемли–Опитца) [19]. Кроме того, как уже отмечено выше, 7-КС является в большей степени маркером соблюдения условий взятия, хранения и транспортировки образцов плазмы крови, его изолированное повышение не имеет диагностического значения. Активность ХТ, превышающая норму, является дополнительным маркером, результаты исследования которого должны оцениваться в совокупности с измерением концентраций оксистеролов. Однако биохимический скрининг является надежным методом диагностики БНП-С при интегральной оценке данных анамнеза, клинической диагностики, результатов УЗИ- и МРТ-исследований, позволяя вычлнить пациентов для проведения секвенирования генов *NPC1* и *NPC2*. В целом исследование настоящей выборки подтвердило результаты предыдущих исследований, свидетельствующие об эффективности определения концентраций оксистеролов, в первую очередь С-триола, как биомаркера патологического процесса при БНП-С [6, 19, 21, 34, 35]. Данное исследование является быстрым и недорогим методом биохимической диагностики БНП-С, подходящим, в том числе для диагностики заболевания на ранней стадии [40].

Результаты проведенного исследования подтвердили тот факт, что взрослых пациентов, страдающих атаксиями с ранним началом, особенно ассоциированными с висцеральными и психическими нарушениями, правомерно относить к группе риска по наличию БНП-С, что показано и немецкими авторами [32]. Пациентов данной категории необходимо в первую очередь направлять на скрининговые биохимические исследования и, в случае положительных результатов, безотлагательно проводить ДНК-диагностику. Широкое применение скрининговых методов диагностики может существенно изменить существующие представления о распространенности БНП-С в популяции. Так, С.А. Wassif с соавт. [41] высказали мнение о том, что, с учетом возможности существования большого числа невыявленных случаев БНП-С с поздним началом и относительно мягким течением, заболеваемость может достигать в среднем 1:40 000 населения. Несомненно, широкое внедрение более чувствительных и специфичных методов биохимической диагностики БНП-С (исследование уровня лизосфингомиелина-509 в плазме и сухих пятнах крови, а также определение желчных кислот в плазме крови, моче и сухих пятнах крови) позволит существенно улучшить выявление новых случаев БНП-С, уточнить распространенность заболевания, способствовать более раннему назначению патогенетической терапии.

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

Список литературы/References

1. Liscum L. Niemann-Pick type C mutations cause lipid traffic jam. *Traffic* 2000; 1: 218–225. DOI: 10.1034/j.1600-0854.2000.010304.x. PMID: 11208105.
2. Patterson M.C., Vanier M.T., Suzuki K. et al. Niemann–Pick disease type C: a lipid trafficking disorder. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S. et al. (eds.) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. N.Y., 2001: 3611–3634.
3. Pentchev P.G., Brady R.O., Blanchette-Mackie E.J. et al. The Niemann–Pick C lesion and its relationship to the intracellular distribution and utilization of LDL cholesterol. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1225: 235–243. PMID: 8312368.

4. Pentchev P.G., Comly M.E., Kruth H.S. et al. A defect in cholesterol esterification in Niemann–Pick disease (type C) patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 8247–8251. PMID: 3865225.
5. Klyushnikov S.A. [Niemann–Pick disease type C – lysosomal pathology with impairment of intracellular lipid transport] *Nervnye bolezni* 2014; 1: 4–14. (In Russ.)
6. Patterson M.C., Clayton P., Gissen P. et al. Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann–Pick disease type C: An update. *Neurol Clin Pract* 2017; 7: 499–511. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000399. PMID: 29431164.

7. Vanier M.T. Phenotypic and genetic heterogeneity in Niemann–Pick disease type C: current knowledge and practical implications. *Wien Klin Wochenschr* 1997; 109: 68–73. PMID: 9060145.
8. Vanier M.T. Niemann–Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 16. DOI: 10.1186/1750-1172-5-16. PMID: 20525256.
9. Patterson M.C., Hendriks C.J., Walterfang M. et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann–Pick disease type C: an update. *Mol Genet Metab* 2012; 106: 330–344. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.03.012. PMID: 22572546.
10. Yanjanin N.M., Vélez J.I., Gropman A. et al. Linear clinical progression, independent of age of onset, in Niemann–Pick disease, type C. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010; 153B: 132–140. DOI: 10.1002/ajmg.b.30969. PMID: 19415691.
11. Mengel E., Klünemann H.H., Lourenço C.M. et al. Niemann–Pick disease type C symptomatology: an expert-based clinical description. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 166. DOI: 10.1186/1750-1172-8-166. PMID: 24135395.
12. Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu. Bolezn' Nimana–Pika, tip C [Niemann–Pick disease, type C]. Moscow, 2012. 48 p. (In Russ.)
13. Rudenskaya G.E., Bukina T.M., Zakharova E.Yu. [Niemann–Pick disease type C. Adult form with predominance of psychiatric disorders]. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2011; 111(7): 71–75. PMID: 21947076. (In Russ.)
14. Klyushnikov S.A. [Niemann–Pick disease type C diagnostic algorithm]. *Nervnye bolezni* 2012; 4: 8–12. (In Russ.)
15. Klyushnikov S.A., Smirnov O.R., Zakharova E.Yu. [Case of Niemann–Pick type C disease]. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* 2013; 4: 43–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2013-2454. (In Russ.)
16. Sayfullina E.V., Magzhanov R.V., Mardanova A.K. et al. [Clinical case of adult form of Niemann–Pick disease type C]. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* 2016; 8(3): 66–70. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-3-66-70 (In Russ.)
17. Wijburg F.A., Sedel F., Pineda M. et al. Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann–Pick disease type C. *Neurology* 2012; 78: 1560–1567. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182563b82. PMID: 22517094.
18. Hendriks C.J., Pineda M., Fahey M. et al. The Niemann–Pick disease type C suspicion index: development of a new tool to aid diagnosis. *J Rare Dis Diagn Ther* 2015; 1: 1. DOI: 10.21767/2380-7245.100011.
19. Geberhiwot T., Moro A., Dardis A. et al. Consensus clinical management guidelines for Niemann–Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 50. DOI: 10.1186/s13023-018-0785-7. PMID: 29625568.
20. Jiang X., Sidhu R., Porter F.D. et al. A sensitive and specific LC-MS/MS method for rapid diagnosis of Niemann–Pick C1 disease from human plasma. *J Lipid Res* 2011; 52: 1435–1445. DOI: 10.1194/jlr.D015735. PMID: 21518695.
21. Proshlyakova T.Yu., Baydakova G.V., Bukina T.M. et al. [Biomarkers of Niemann–Pick disease type C]. *Meditsinskaya genetika* 2015; 14(8): 3–6. (In Russ.)
22. Welford R.W., Garzotti M., Lourenço C.M. et al. Plasma lysosphingomyelin demonstrates great potential as a diagnostic biomarker for Niemann–Pick disease type C in a retrospective study. *PLoS One* 2014; 9: e114669. DOI: 10.1371/journal.pone.0114669. PMID: 25479233.
23. Giese A.K., Mascher H., Grittner U. et al. A novel, highly sensitive and specific biomarker for Niemann–Pick type C1 disease. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 78. DOI: 10.1186/s13023-015-0274-1. PMID: 26082315.
24. Jiang X., Sidhu R., Mydock-McGrane L. et al. Development of a bile acid-based newborn screen for Niemann–Pick disease type C. *Sci Transl Med* 2016; 8: 337ra63. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf2326. PMID: 27147587.
25. Mazzacuva F., Mills P., Mills K. et al. Identification of novel bile acids as biomarkers for the early diagnosis of Niemann–Pick C disease. *FEBS Lett* 2016; 590: 1651–1662. DOI: 10.1002/1873-3468.12196. PMID: 27139891.
26. Chien Y.H., Peng S.F., Yang C.C. et al. Long-term efficacy of miglustat in paediatric patients with Niemann–Pick disease type C. *J Inher Metab Dis* 2013; 36: 129–137. DOI: 10.1007/s10545-012-9479-9. PMID: 2247655.
27. Fecarotta S., Romano A., Della Casa R. et al. Long term follow-up to evaluate the efficacy of miglustat treatment in Italian patients with Niemann–Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 22. DOI: 10.1186/s13023-015-0240-y. PMID: 25888393.
28. Fecarotta S., Amitrano M., Romano A. et al. The videofluoroscopic swallowing study shows a sustained improvement of dysphagia in children with Niemann–Pick disease type C after therapy with miglustat. *Am J Med Genet A* 2011; 155A: 540–547. DOI: 10.1002/ajmg.a.33847. PMID: 21344635.
29. Galanaud D., Tourbah A., Lehericy S. et al. 24 month-treatment with miglustat of three patients with Niemann–Pick disease type C: follow up using brain spectroscopy. *Mol Genet Metab* 2009; 96: 55–58. DOI: 10.1016/j.ymgme.2008.10.002. PMID: 19013089.
30. Pineda M., Walterfang M., Patterson M.C. Miglustat in Niemann–Pick disease type C patients: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 140. DOI: 10.1186/s13023-018-0844-0. PMID: 30111334.
31. Wraith J.E., Baumgartner M.R., Bembi B. et al. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann–Pick disease type C. *Mol Genet Metab* 2009; 98: 152–165. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.06.008. PMID: 19647672.
32. Synofzik M., Harmuth F., Stampfer M. et al. NPC1 is enriched in unexplained early onset ataxia: a targeted high-throughput screening. *J Neurol* 2015; 262: 2557–2563. DOI: 10.1007/s00415-015-7889-y. PMID: 26338816.
33. Proshlyakova T.Yu. Molekulyarno-geneticheskaya i biokhimičeskaya kharakteristika bolezni Nimana–Pika tip C u rossijskikh bol'nykh: diss. ... cand. biol. sci. [Molecular genetics and biochemical characteristic of Niemann–Pick disease type C in Russian patients: Ph.D Thesis]. Moscow, 2015. 185 p. (In Russ.)
34. Proshlyakova T.Yu., Baydakova G.V., Bukina T.M. et al. [Niemann–Pick disease type C diagnosis using biochemical biomarkers]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2016; 61(4): 202–203. (In Russ.)
35. Proshlyakova T.Yu., Baydakova G.V., Kamenets E.A. et al. [Oxysterols in differential diagnosis of lysosomal storage diseases]. *Meditsinskaya genetika* 2016; 15(12): 37–41. (In Russ.)
36. Degtyareva A.V., Mikhaylova S.V., Zakharova E.Yu. et al. [New approaches for diagnosis of Niemann–Pick disease type C]. *Meditsinskaya genetika* 2018; 17(4): 16–24. DOI: 10.25557/2073-7998.2018.04.16-24. (In Russ.)
37. Schmitz-Hübsch T., Fimmers R., Rakowicz M. et al. Responsiveness of different rating instruments in spinocerebellar ataxia patients. *Neurology* 2010; 74: 678–684. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d1a6e9. PMID: 20177122.
38. Weyer A., Abele M., Schmitz-Hübsch T. et al. Reliability and validity of the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia: a study in 64 ataxia patients. *Mov Disord* 2007; 22: 1633–1637. DOI: 10.1002/mds.21544. PMID: 17516493.
39. Pineda M., Perez-Poyato M., O'Callaghan M. et al. Clinical experience with miglustat therapy in pediatric patients with Niemann–Pick disease type C: A case series. *Mol Genet Metab* 2010; 99: 358–366. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.11.007. PMID: 20056559.
40. Reunert J., Fobker M., Kannenberg F. et al. Rapid diagnosis of 83 patients with Niemann–Pick type C disease and related cholesterol transport disorders by cholestantriol screening. *EBioMedicine* 2016; 4: 170–175. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.12.018. PMID: 26981555.
41. Wassif C.A., Cross J.L., Iben J. et al. High incidence of unrecognized visceral/neurological late-onset Niemann–Pick disease, type C1, predicted by analysis of massively parallel sequencing data sets. *Genet Med* 2016; 18: 41–48. DOI: 10.1038/gim.2015.25. PMID: 25764212.

Поступила/Received 03.07.2018
Принята в печать/Accepted 31.08.2018

Со списком литературы на русском языке можно ознакомиться на сайте журнала.

Информация об авторах: Ключников Сергей Анатольевич – к.м.н., в.н.с. 5-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Прошлякова Татьяна Юрьевна – к.б.н., с.н.с. лаб. наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия;
Байдакова Галина Викторовна – к.б.н., в.н.с. лаб. наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия;
Нужный Евгений Петрович – асп. 5-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Николаева Наталья Сергеевна – клинический ординатор ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Гончарова Зоя Александровна – д.м.н., доц., проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО РостГМУ, Ростов-на-Дону, Россия;
Фомина-Чертоусова Неонила Анатольевна – к.м.н., асс. каф. нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО РостГМУ, Ростов-на-Дону, Россия;
Дегтерева Елена Валентиновна – асс. каф. гематологии и трансфузиологии с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ, Ростов-на-Дону, Россия;
Черникова Виктория Валериевна – к.м.н., врач-невролог консультативного отделения МК, ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина, Самара, Россия;
Горшкова Кристина Владимировна – врач-невролог, МАУ «ЦГКБ № 23», Екатеринбург, Россия;
Артемова Наталья Сергеевна – к.м.н., врач-невролог клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия;
Шперлинг Лариса Павловна – к.м.н., врач-невролог Областного центра экстрапирамидных заболеваний с кабинетом ботулинотерапии ГАУЗ НСО «ГКП № 1», Новосибирск, Россия;
Антипова Людмила Николаевна – к.м.н., рук. неврологического центра ГБУЗ «ККБ № 2», Краснодар, Россия;
Циплугина Ольга Юрьевна – врач невролог неврологического отд. № 2 ГБУЗ «ККБ № 2», Краснодар, Россия;
Иванова Ирина Леонидовна – к.м.н., доц. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО ИГМА, Ижевск, Россия;
Чепкасова Любовь Васильевна – врач-невролог, рук. Республиканского центра болезни Паркинсона и расстройств движения, БУЗ «ГКБ № 9», Ижевск, Россия;
Иллариошкин Сергей Николаевич – д.м.н., проф., член-корр. РАН, зам. директора по научной работе, рук. отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Sergey A. Klyushnikov, PhD (Med.), leading researcher, 5th Neurologic department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Tatiana Yu. Proshlyakova, PhD (Biol.), senior researcher, Laboratory of inherited metabolic disorders, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;
Galina V. Baydakova, PhD (Biol.), leading researcher, Laboratory of inherited metabolic disorders, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;
Evgenii P. Nuzhnyi, PhD student, 5th Neurologic department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Natalya S. Nikolaeva, resident in neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Zoya A. Goncharova, D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of neurology and neurosurgery, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;
Neonila A. Fomina-Chertousova, PhD (Med.), assistant, Department of neurology and neurosurgery, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;
Elena V. Degtereva, assistant, Department of hematology and transfusiology with the courses of the clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;
Victoria V. Chernikova, PhD (Med.), neurologist, Department of genetic counseling, Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara, Russia;
Kristina V. Gorshkova, neurologist, Central City Clinical Hospital N 23, Yekaterinburg, Russia;
Natalya S. Artemova, PhD (Med.), neurologist, Clinic of South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;
Larisa P. Shperling, PhD (Med.), neurologist, Regional Center of Extrapyramidal Disorders and Botulinum Therapy, Novosibirsk, Russia;
Lyudmila N. Antipova, PhD (Med.), Head of the Neurologic center, Regional Clinical Hospital N 2, Krasnodar, Russia;
Olga Yu. Tsyplugina, neurologist, 2nd Neurologic department, Regional Clinical Hospital N 2, Krasnodar, Russia;
Irina L. Ivanova, PhD (Med.), Assoc. Prof., Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia;
Lyubov V. Chepkasova, neurologist, Head of the Republican center of Parkinson's disease and movement disorders, City Clinical Hospital N 9, Izhevsk, Russia;
Sergey N. Illarioshkin, D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director, Head of the Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Сопряженность показателей энергетического обмена и уровня гормона стресса кортизола с когнитивными характеристиками больных дисциркуляторной энцефалопатией

В.Ф. Фокин, А.А. Шабалина, Н.В. Пономарева, Р.Б. Медведев, О.В. Лагода, М.М. Танащян

ФБГНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. У больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) выполнение когнитивных задач может сопровождаться развитием стресса и увеличением уровня кортизола, влияющего на регуляцию метаболизма инсулина и глюкозы. Повышенный уровень кортизола может вызывать нейродегенеративные изменения в гиппокампе, инсулинорезистентность и гипергликемию, что оказывает неблагоприятное влияние на когнитивные функции.

Цель: оценить связь показателей уровня кортизола, инсулина и глюкозы и их реактивности с успешностью выполнения когнитивных функций у пациентов с ДЭ.

Материалы и методы. Обследовано 84 больных с ДЭ I–II стадий (60 женщин и 24 мужчины) в возрасте 43–87 лет. Пациенты с диабетом 2-го типа и метаболическим синдромом исключались из выборки. Для когнитивного тестирования применяли последовательность из трех тестов (корректирующего, вербальной беглости и оценки вербальной памяти – тест Лурия). У больных определяли уровень кортизола и инсулина в слюне, а также глюкозы в периферической капиллярной крови до и после тестирования когнитивных функций.

Результаты. При когнитивной нагрузке у женщин уровень слюварного кортизола и инсулина достоверно увеличивался, а уровень глюкозы крови снижался. У мужчин аналогичные по направленности реактивные изменения уровня этих гормонов и глюкозы не достигали статистической значимости. У мужчин и женщин более высокая реактивность кортизола сопровождалась более низкими, а инсулина и глюкозы – более высокими показателями выполнения когнитивных тестов.

Заключение. У больных ДЭ выполнение когнитивных тестов сопровождается реактивными изменениями уровня кортизола, инсулина и глюкозы, сопряженными с успешностью выполнения когнитивных тестов.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, когнитивные функции, когнитивная нагрузка, кортизол, инсулин, глюкоза, гендерные различия.

Адрес для корреспонденции: 109028, Россия, Москва, Б. Николоворобинский пер., д. 7. ФБГНУ НЦН. E-mail: fvf@mail.ru. Фокин В.Ф.

Для цитирования: Фокин В.Ф., Шабалина А.А., Пономарева Н.В., Медведев Р.Б., Лагода О.В., Танащян М.М. Сопряженность показателей энергетического обмена и уровня гормона стресса кортизола с когнитивными характеристиками больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(4): 47–51.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.6

Association of parameters of energy metabolism and levels of stress hormone cortisol with cognitive characteristics of patients with vascular encephalopathy

Vitaly F. Fokin, Alla A. Shabalina, Natalia V. Ponomareva, Roman B. Medvedev, Olga V. Lagoda, Marine M. Tanashyan

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. In patients with vascular encephalopathy (VE), the performance of cognitive tasks may be accompanied by stress and an increase in the level of cortisol affecting the regulation of insulin and glucose metabolism. It is known that an elevated level of cortisol may cause neurodegenerative changes in the hippocampus, and it also can lead to insulin resistance and hyperglycemia, which negatively affects cognitive function.

Objective: to evaluate the association of parameters of cortisol, insulin and glucose levels and their reactivity with the cognitive results in patients with VE.

Materials and methods. Eighty four patients with VE (60 women and 24 men) aged 43–87 years were examined. Patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome were excluded from the cohort. All patients performed 3 cognitive tasks (corrective, verbal fluency and verbal memory assessment, the Luria test). Cortisol and insulin in saliva, and glucose in peripheral capillary blood before and after testing of cognitive functions were examined.

Results. In women, the level of salivary cortisol and insulin after the cognitive tasks increased significantly, and the blood glucose level decreased. In men, similar reactive changes of these hormones and glucose were observed, but the changes did not reach statistical significance. In men and women the higher reactivity of cortisol was accompanied by lower, and insulin and glucose by higher results of cognitive performance.

Conclusion. In patients with VE, the cognitive performance is accompanied by reactive changes in cortisol, insulin and glucose levels associated with higher results in cognitive tests.

Keywords: vascular encephalopathy, cognitive functions, cognitive load, cortisol, insulin, glucose, gender differences.

For correspondence: 109028, Russia, Moscow, B. Nikolovorobinskiy per., 7. Research Center of Neurology. E-mail: fvf@mail.ru. Fokin V.F.

For citation: Fokin V.F., Shabalina A.A., Ponomareva N.V., Medvedev R.V., Lagoda O.V., Tanashyan M.M. [Association of parameters of energy metabolism and levels of stress hormone cortisol with cognitive processes in patients with vascular encephalopathy] *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(4): 47–51. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.6

Введение

Решение когнитивных задач требует подключения дополнительных энергетических ресурсов. Этот факт хорошо известен по данным функциональной МРТ, а также результатам нейрофизиологических и биохимических исследований, что часто рассматривается в рамках общей когнитивно-энергетической модели [1]. В условиях хронического нарушения мозгового кровообращения, например при дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), решение когнитивных задач практически неизбежно сопряжено с подключением механизмов стресса [2]. Известно, что увеличенная продукция кортизола при стрессе сопровождается нейродегенеративными изменениями в гиппокампе, инсулинорезистентностью и гипергликемией, что оказывает неблагоприятное влияние на когнитивные функции (КФ) [3]. Поэтому решение ментальных задач такими больными сопровождается реактивной динамикой уровня гормона стресса кортизола, в свою очередь, влияющего на содержание глюкозы, инсулина, а также на динамическую межполушарную асимметрию [4].

Долгое время не было надежных фактов, которые бы свидетельствовали о влиянии инсулина на работу головного мозга, поскольку процесс церебральной утилизации глюкозы может осуществляться без участия инсулина. Затем рецепторы к инсулину были обнаружены в подкорковых образованиях, гипоталамусе и гиппокампе, обонятельных луковицах, коре и мозжечке [5].

От эффективной мобилизации энергетических ресурсов в мозге зависит в значительной мере успешность выполнения КФ. Процесс энергетической синхронизации с КФ проходит по-разному у мужчин и женщин. Гендерные особенности могут быть связаны с формированием различной инсулинорезистентности, а также неодинаковой чувствительностью к стрессу. Содержание половых гормонов, естественно, различно у мужчин и женщин. Например, тестостерон вырабатывается в половых железах и, в меньшем количестве, в коре надпочечников; известно контринсулярное действие этого гормона, что, вероятно, также оказывает различное влияние на реактивность глюкозы и инсулина у мужчин и женщин [6].

Цель исследования: оценить связь показателей уровня кортизола, инсулина и глюкозы и их реактивности с успешностью выполнения КФ у пациентов с ДЭ.

Материалы и методы

Обследовано 84 пациента (24 мужчины и 60 женщин) с ДЭ I–II стадий в возрасте 43–87 лет. Пациенты с диабетом 2-го

типа и метаболическим синдромом исключались из выборки. Средний возраст испытуемых $69,6 \pm 1,2$ года. Контрольная группа включала 32 человека (20 женщин и 12 мужчин, средний возраст $64,7 \pm 3,4$ года) без неврологических заболеваний. Диагноз ДЭ устанавливался в соответствии с классификацией сосудистых поражений головного и спинного мозга, разработанной в НИИ неврологии РАМН в 1985 г., при наличии основного сосудистого заболевания и рассеянных очаговых неврологических симптомов в сочетании с общемозговыми симптомами: головной болью, головокружением, шумом в ушах, снижением памяти, работоспособности и интеллекта. При этом заболевании наблюдается нарушение КФ [7]. Обследованные больные ДЭ I и II стадий страдали от гипертонической болезни и различались в основном по количественным характеристикам нарушений памяти, работоспособности, раздражительности, проявлений стволовой симптоматики и т.д. Больные ДЭ II стадии, характеризующиеся выраженными аффективными расстройствами и дизартрией, не включались в обследование. Все пациенты были правшами. У больных определялась ведущая рука (тест Аннет), ведущий глаз (тест отверстия в карте, прицеливание), перекрест пальцев рук и предплечий [8].

Больные выполняли корректурную пробу, при которой в тексте без пробелов испытуемые искали в течение 3 мин две рядом стоящие одинаковые буквы. Подобное тестирование основано на *n*-back тесте Кирчнера при $n=1$, поскольку при $n>1$ испытание оказывалось трудновыполнимым для большинства пациентов. Рассчитывалась эффективность выполнения теста: количество найденных буквенных паттернов по отношению к существующему количеству таких сочетаний и по отношению к просмотренному количеству строк, а также общий объем просмотренного текста, разность между всеми буквенными паттернами и найденным количеством паттернов.

У больных и здоровых проводилась проба вербальной беглости, во время которой испытуемый называл с максимальной скоростью в течение одной минуты слова, начинающиеся на определенную букву. Тестирование проводилось трижды, использовались буквы С, К, А. Подсчитывались количество слов на каждую букву и суммарный показатель вербальной памяти.

Проводилась оценка вербальной памяти (по А.Р. Лурия). Многие больные не могли запомнить 10 слов практически при любом количестве повторений. Поэтому испытуемым предлагалось запомнить 10 слов при 5-кратном повторении. Затем испытуемые выполняли арифметический тест:

вычитание из 100 по 7, после которого снова воспроизводили запомненные слова. Подсчитывалось количество непосредственно и отсроченно воспроизведенных слов.

Для быстрой оценки КФ использовали также Монреальскую шкалу.

Тестирование проводилось в приведенной выше последовательности тестов.

Кортизол в образцах слюны определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов «АлкорБио» (Россия). Абсорбцию в образцах измеряли на микропланшетном ридере «Victor2» («Perkin-Elmer», США). Для всех исследований использовали калибраторы фирм – производителей реагентов. Контроль выполнения анализов иммуноферментным методом проводился в дублях. Инсулин в образцах слюны выявляли методом иммунохемилюминесценции на автоматическом анализаторе «Immulite 2000» («Immulite», США) с использованием реагентов «Siemens» (Германия). Глюкозу в капиллярной крови оценивали на приборе «OneTouch Select» («LifeScan, Inc., A Johnson & Johnson company», США).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ «Statistica 12». Вычисляли средние арифметические и их ошибки, проводили дисперсионный и корреляционный анализы, оценивали нормальность распределения по методу Шапиро–Уилка, вычисляли непараметрический коэффициент ранговой корреляции по Спирману (r_s).

Результаты

При решении задач, требующих включения КФ, у больных ДЭ увеличивался средний уровень кортизола в слюне, что свидетельствует о подключении стрессовых механизмов к решению интеллектуальных задач. При этом реактивность кортизола оказалась выше у женщин, чем у мужчин (рис. 1).

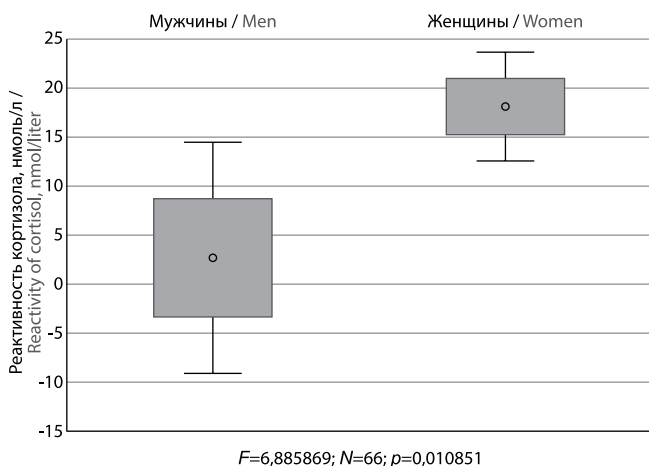


Рис. 1. Реактивность кортизола в слюне у мужчин и женщин в ответ на когнитивную нагрузку.

Здесь и на рис. 2–4 приведены $M \pm SD$ и $1,96SD$; F – коэффициент Фишера; N – количество обследуемых; p – уровень значимости Фишера

Fig. 1. Reactivity of salivary cortisol in men and women in response to cognitive task.

Here and on Figs. 2–4 $M \pm SD$ and $1.96SD$ are shown; F , Fisher coefficient; N , number of persons tested; p , significance level (Fisher test)

Таблица 1. Реактивность кортизола, глюкозы и инсулина при когнитивной нагрузке

Table 1. Reactivity of cortisol, glucose and insulin in cognitive task

Показатель / Index	Мужчины / Men		Женщины / Women	
	$M \pm m$	n	$M \pm m$	n
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	$-0,09 \pm 0,46$	24	$-0,77 \pm 0,18$	60
Кортизол, нмоль/л / Cortisol, nmol/l	$2,68 \pm 6,02$	19	$18,09 \pm 2,84$	47
Инсулин, мкЕд/мл / Insulin, μ U/ml	$0,86 \pm 1,22$	14	$4,11 \pm 1,04$	35

Кортизол и показатели углеводного обмена – слюварный инсулин и содержание глюкозы в капиллярной крови – демонстрировали сходные различия (табл. 1), при этом реактивность этих показателей только у женщин достоверно ($p < 0,01$) отличалась от нуля. Эти показатели по-разному синхронизированы с КФ у мужчин и женщин, больных ДЭ.

Исходный уровень кортизола у мужчин и женщин влиял на успешность выполнения когнитивных тестов, в частности корректурной пробы, при этом имелись и достоверные гендерные различия (рис. 2).

Наиболее успешными в выполнении КФ являются мужчины и женщины с низким исходным уровнем кортизола в слюне. При этом реактивные изменения кортизола не связаны с успешностью выполнения КФ.

После когнитивной нагрузки у женщин, больных ДЭ, содержание глюкозы в крови достоверно снижалось (см. табл. 1). У мужчин статистически значимых изменений уровня глюкозы в крови не было. У мужчин и женщин более позитивная реактивность глюкозы соответствует более успешному выполнению теста Лурия при непосредственном воспроизведении запомненных слов (рис. 3).

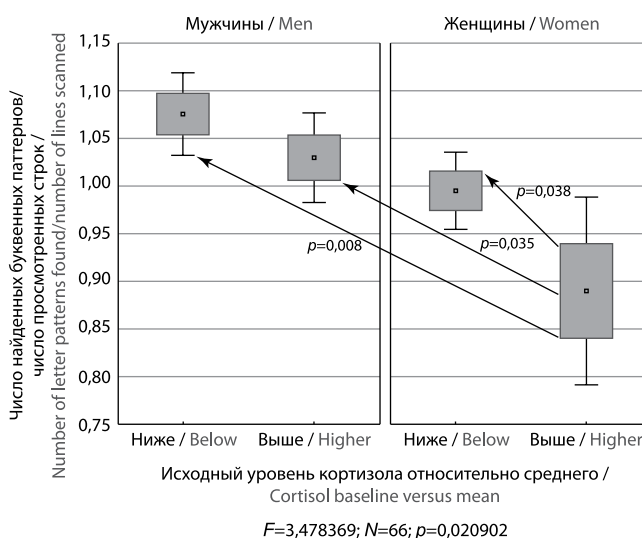


Рис. 2. Гендерные различия влияния исходного уровня кортизола в слюне на успешность выполнения корректурного теста

Fig. 2. Gender differences of the influence of the initial level of salivary cortisol on successfulness of the correction test execution

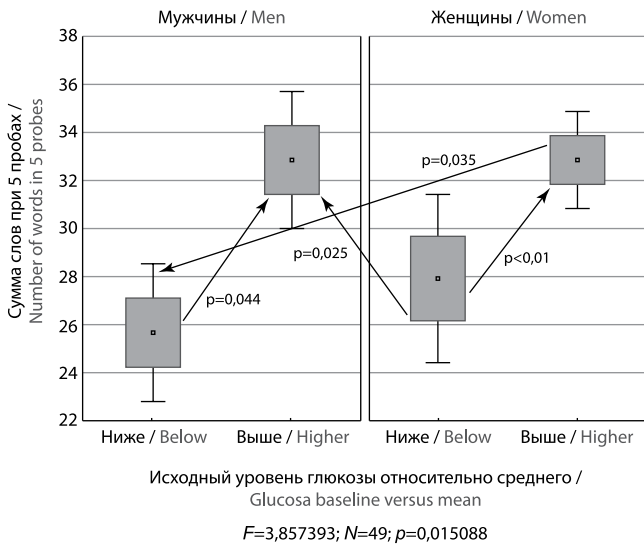


Рис. 3. Гендерные различия влияния реактивности глюкозы после когнитивной нагрузки на успешность выполнения теста Лурия при непосредственном воспроизведении запомненных слов

Fig. 3. Gender differences of the influence of glucose reactivity after cognitive task on successfulness of the Luria test execution for working memory

При реактивности глюкозы выше среднего уровня наблюдается наиболее успешное выполнение теста Лурия. Высокие фоновые значения глюкозы у женщин коррелируют с более успешным выполнением некоторых характеристик корректурного теста. Так, коэффициент ранговой корреляции с количеством буквенных паттернов по отношению к количеству просмотренного текста составил $rS=0,29$ ($N=38$; $p=0,02$). С мнестическими тестами (в частности, с тестом Лурия на непосредственное воспроизведение запомненных слов) корреляция была отрицательной: $rS=-0,38$ ($N=38$; $p=0,02$). У мужчин фоновые значения глюкозы негативно коррелировали с большинством характеристик корректурного теста, в частности, с количеством найденных буквенных паттернов: $rS=-0,47$ ($N=24$; $p=0,02$).

Реактивность инсулина в слюне также по-разному связана с успешностью выполнения корректурного теста у мужчин и женщин (рис. 4). При высокой реактивности уровня инсулина наблюдались хорошие результаты при выполнении КФ, как и при положительной реактивности уровня глюкозы. Достоверная ранговая корреляция связывает реактивные изменения кортизола и инсулина у женщин ($rS=0,34$; $N=34$; $p=0,043$). Высокие фоновые значения инсулина у женщин коррелировали с более успешным выполнением практически всех характеристик корректурного теста: коэффициент ранговой корреляции с количеством найденных буквенных паттернов по отношению к просмотренному тексту составил $rS=0,39$ ($N=38$; $p=0,02$). У мужчин наблюдалась близкая картина: фоновые значения инсулина коррелировали позитивно с тестом Лурия на непосредственное воспроизведение запомненных слов: $rS=0,53$ ($N=14$; $p=0,049$).

Обсуждение

В настоящей работе показано, что реактивные изменения содержания глюкозы и инсулина в организме связаны с выполнением когнитивных заданий. При этом более высокая

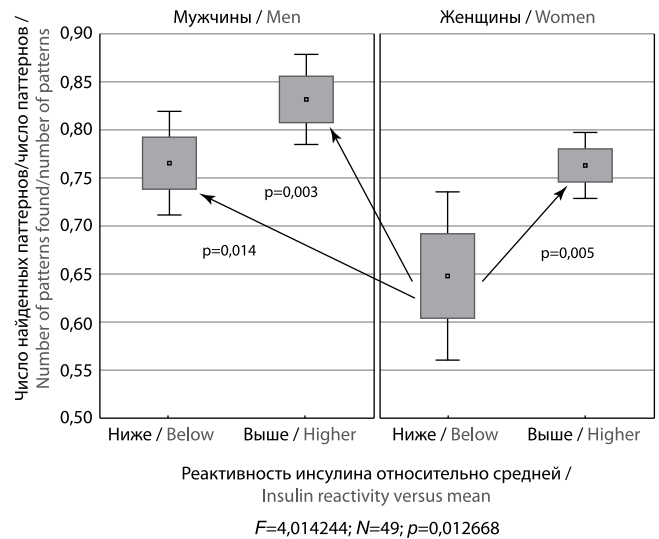


Рис. 4. Гендерные различия влияния инсулина на выполнение корректурного теста

Fig. 4. Gender differences of the influence of insulin on the correction test execution

реактивность сопряжена с более успешной реализацией КФ. Содержание инсулина в слюне при выполнении когнитивных тестов увеличивается, что отражает большее количество инсулина в крови, которое способствует метаболизму глюкозы. Однако в мозге глюкоза метаболизируется в основном без участия инсулина. Возможно, существенная роль инсулина заключается в активации некоторых переносчиков глюкозы через гематоэнцефалический барьер. Имеются данные об увеличении захвата глюкозы астроцитами и эндотелиальными клетками гематоэнцефалического барьера в присутствии инсулина [9]. Инсулин не увеличивает метаболизм глюкозы в мозге у лиц с нормальным углеводным обменом, но значительно усиливает метаболизм глюкозы у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе [10]. Существует несколько путей влияния инсулина на процессы в головном мозге: регуляция транспорта и метаболизма глюкозы; нейрогенез, пластичность и секреция трансммиттеров; нейропротекция [11]. Эффект гиперинсулинемии ограничивает решение задач, так или иначе связанных с памятью, но не влияет на решение таких задач, в которых процессы памяти слабо задействованы, например вербальной беглости или корректурного теста [11].

Влияние кортизола на успешность выполнения КФ иная. В отличие от инсулина и глюкозы реактивные изменения уровня кортизола прямо не влияют на успешность выполнения когнитивных задач. Известна роль кортизола как контринсулярного гормона. В наших исследованиях найдена небольшая ранговая корреляция между реактивностью кортизола и инсулина у женщин. Возможно, динамические изменения кортизола могут оказывать влияние на успешность КФ через увеличение уровня инсулина [12]. При этом фоновые значения кортизола выше среднего уровня (что является базовой характеристикой фонового стресса) негативно влияют на состояние когнитивной сферы.

Таким образом, тесная связь между энергетическим обеспечением мозга и КФ указывает на высокую синхронизацию реактивных изменений инсулина и глюкозы с переработкой информации в головном мозге. Гормон стресса

кортизол связан с КФ по-другому: его высокие фоновые уровни наблюдаются у больных ДЭ со сниженными когнитивными возможностями, при этом реактивные изменения кортизола сопряжены с реактивностью инсулина. Имеются определенные гендерные различия синхронизации энергетических и когнитивных процессов у данной категории пациентов, имеющие в основном количественный характер.

Благодарность. Работа подготовлена при поддержке программы Президиума РАН № 44 «Фундаментальные механизмы возрастной нейропластичности и разработка новых

подходов к диагностике и лечению возрастзависимых заболеваний мозга».

Acknowledgements. This work was supported by the program of the Presidium of RAS No 44 “Fundamental mechanisms of age neuroplasticity and elaboration of new approaches to the diagnostics and treatment of age-dependent disorders of the brain”.

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

Список литературы/References

1. Sergeant J. The cognitive-energetic model: an empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24: 7–12. PMID: 10654654.
2. Fokin V.F., Medvedev R.B., Ponomareva N.V. et al. [Lateralization of the bilateral blood flow through the central and peripheral arteries during cognitive load in patients with dyscirculatory encephalopathy]. *Asimmetriya* 2018; 2: 74–84. (In Russ.)
3. Rozanov V.A. [Stress and mental health (neurobiological aspects)]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psixhiatriya* 2013; 1: 79–86. (In Russ.)
4. Fokin V.F., Ponomareva N.V., Lagoda O.V. et al. [Effect of hormones on the inter-hemispheric asymmetry reactivity with cognitive load in patients with dyscirculatory encephalopathy]. In: Piradov M.A., Illarionov S.N., Fokin V.F. (eds.) *Materialy Vtoroy vsrossiyskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem «Fundamental'nyye problemy neyronauk: funktsional'naya asimmetriya, neyroplastichnost', neyrodegeneratsiya»* [Materials of the Second All-Russian conference with international participation “Fundamental Problems of Neuroscience: Functional Asymmetry, Neuroplasticity, Neurodegeneration”]. Moscow, 2016: 275–280. (In Russ.)
5. Kahn C.R., Suzuki R. Insulin action in the brain and the pathogenesis of Alzheimer's disease. In: Craft S. (ed.) *Diabetes, Insulin and Alzheimer's disease*. Berlin, 2010; XIV: 218.
6. Geer E.B., Shen W. Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. *Genet Med* 2009; 6(Suppl. 1): 60–75. DOI: 10.1016/j.genm.2009.02.002. PMID: 19318219.

7. Tanashyan M.M. (ed.) *Sosudistyye zabolevaniya golovnoy mozga i metabolicheskiy sindrom: rukovodstvo dlya vrachey* [Vascular diseases of the brain and metabolic syndrome: a guide for doctors]. Moscow, 2017. 334 p. (In Russ.)
8. Fokin V.F., Ponomareva N.V. [Technology for the research of cerebral asymmetry]. In: Piradov M.A., Illarionov S.N., Tanashyan M.M. (eds.) *Neurologiya XXI veka. Diagnosticheskiye, lechebnyye i issledovatel'skiye tekhnologii* [Neurology of the XXI Century. Diagnostic, Therapeutic and Research Technologies]. Moscow, 2015; 3: 350–375. (In Russ.)
9. Rafalski V.A., Brunet A. Energy metabolism in adult neural stem cell fate. *Prog Neurobiol* 2011; 93: 182–203. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2010.10.007. PMID: 21056618.
10. Hirvonen J., Virtanen K.A., Nummenmaa L. et al. Effects of insulin on brain glucose metabolism in impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2011; 60: 443–447. DOI: 10.2337/db10-0940. PMID: 21270256.
11. Salmina A.B., Yauzina N.A., Kuvacheva N.V. et al. [Insulin and insulin resistance: new marker molecules and target molecules for diagnosing and treating diseases of the central nervous system]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* 2013; 5: 104–118. (In Russ.)
12. Park C.R. Cognitive effects of insulin in the central nervous system. *Neurosci Biobehav Rev* 2001; 25: 311–323. PMID: 11445137.

Поступила/Received 13.06.2018

Принята в печать/Accepted 31.08.2018

Со списком литературы на русском языке можно ознакомиться на сайте журнала.

Информация об авторах: Фокин Виталий Федорович – д.м.н., проф., г.н.с. лаб. возрастной физиологии мозга Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Шабалина Алла Анатольевна – к.м.н., зав. лаб. гемореологии, гемостаза и фармакокинетики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Пonomareva Наталия Васильевна – д.м.н., зав. лаб. возрастной физиологии мозга Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Medvedev Роман Борисович – к.м.н., н.с. 1-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Lagoda Ольга Викторовна – к.м.н., с.н.с. 1-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Tanashyan Маринэ Мовсесовна – д.м.н., проф., зам. дир. по научной работе, зав. 1-м неврологическим отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Vitaly F. Fokin, D. Sci. (Med.), Prof., principal researcher, Laboratory of age physiology of the brain, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Alla A. Shabalina, PhD (Med.), Head of Laboratory of hemorheology, hemostasis and pharmacokinetics, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Natalia V. Ponomareva, D. Sci. (Med.), Head of Laboratory of age physiology of the brain, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Roman B. Medvedev, PhD (Med.), researcher, 1st Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Olga V. Lagoda, PhD (Med.), senior researcher, 1st Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Marine M. Tanashyan, D. Sci. (Med.), Prof., Deputy director for research, Head of the 1st Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Влияние модуляции активности Na^+/K^+ -АТФазы на жизнеспособность зернистых нейронов мозжечка при индукции окислительного стресса *in vitro*

Е.В. Стельмашук¹, Н.К. Исаев^{1,2}, Е.Е. Генрихс¹, Л.Г. Хаспеков¹

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

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

Введение. Окислительный стресс является важным патогенетическим фактором ишемии головного мозга, которая среди различных форм церебральной патологии занимает одно из ведущих мест по смертности и инвалидизации трудоспособного населения. Один из путей снижения поврежденной и смертности от инсультов – изучение механизмов ишемии с помощью моделирования ее повреждающих факторов и способов защиты *in vitro*.

Цель исследования: выявить влияние химического preconditionирования, индуцируемого транзитным ингибированием активности Na^+/K^+ -АТФазы, на толерантность культивированных зернистых нейронов мозжечка к действию окислительного стресса на разных стадиях их дифференцировки *in vitro*.

Материалы и методы. Активность Na^+/K^+ -АТФазы ингибировали убаином, который добавляли на 3–4-й и 7–8-й дни *in vitro* к культурам клеток мозжечка 7-дневных крыс в концентрации 0,1 мМ на 24 ч перед индукцией окислительного стресса H_2O_2 (0,05 и 0,075 мМ, 4 ч) или паракватом (0,15 и 0,2 мМ, 24 ч).

Результаты. Окислительный стресс, индуцированный паракватом, вызывает наиболее выраженную гибель культивированных зернистых нейронов в незрелых (3–4-дневных) культурах (выживаемость – $44,0 \pm 2,5\%$ нейронов) по сравнению со зрелыми (7–8-дневными), в которых выживаемость составляла $61,0 \pm 5,4\%$. Предварительная обработка убаином оказывает защитный эффект, наиболее значительный в зрелых культурах. Под воздействием H_2O_2 в зрелых культурах погибает более 90% нейронов, а предобработка убаином повышает выживаемость на 44%. В то же время в незрелых культурах повреждающее действие H_2O_2 и защитный эффект убаина менее выражены.

Заключение. Показана возможность индукции толерантности культивированных зернистых нейронов мозжечка к окислительному стрессу путем транзитной модуляции активности Na^+/K^+ -АТФазы убаином. Выявлена прямая зависимость эффективности защитного действия убаина от степени морфохимической дифференцировки нейронов *in vitro*.

Ключевые слова: культивированные зернистые нейроны мозжечка, Na^+/K^+ -АТФаза, убаин, окислительный стресс.

Адрес для корреспонденции: 105064, Россия, Москва, пер. Обуха, д. 5, стр. 2. ФГБНУ НЦН. E-mail: khaspekleon@mail.ru. Хаспеков Л.Г.

Для цитирования: Стельмашук Е.В., Исаев Н.К., Генрихс Е.Е., Хаспеков Л.Г. Влияние модуляции активности Na^+/K^+ -АТФазы на жизнеспособность зернистых нейронов мозжечка при индукции окислительного стресса *in vitro*. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(4): 52–56.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.7

The effect of modulation of Na^+/K^+ -ATPase activity on viability of cerebellar granule cells exposed to oxidative stress *in vitro*

Elena V. Stelmashook¹, Nikolay K. Isaev^{1,2}, Elizaveta E. Genrikhs¹, Leonid G. Khaspekov¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

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

Introduction. Oxidative stress is an important pathogenic factor in cerebral ischemia, which occupies one of the leading places among various forms of cerebral pathology in mortality and disability of the working-age population and is recognized as an actual problem of experimental and clinical neurology. Naturally, modeling of neurodestructive processes and their correction under the action of oxidative stress *in vitro* contributes to the study of protective mechanisms that counteract ischemic damage of neurons.

Objective. To reveal the influence of chemical preconditioning induced by transient inhibition of Na^+/K^+ -ATPase activity on tolerance of cultured cerebellar granule neurons to oxidative stress at different stages of their differentiation *in vitro*.

Materials and methods. The activity of Na⁺/K⁺-ATPase was inhibited with ouabain, which was added at 3–4 and 7–8 days *in vitro* to cerebellar cell cultures of 7-day rats at a concentration of 0.1 mM for 24 hours before induction of oxidative stress by hydrogen peroxide (0.05 and 0.075 mM, 4 hours) or paraquat (0.15 and 0.2 mM, 24 hours).

Results. Oxidative stress induced by paraquat causes the most pronounced death of cultured granular neurons in immature (3–4 days) cultures, in which survival was 44±2,5% of neurons, compared to mature (7–8 days) cultures, in which survival was 61±5,4%. Pretreatment of cultures with ouabain has a protective effect, the most significant in mature cultures. The exposure of mature cultures with hydrogen peroxide kills more than 90% of neurons, whereas pretreatment with ouabain increases the survival rate by 44%. At the same time in the immature cultures the damaging effects of H₂O₂ and the protective effect of ouabain is less pronounced.

Conclusion. The increased tolerance of cultured cerebellar granule cells to oxidative stress after transient inhibition of Na⁺/K⁺-ATPase activity by ouabain is shown. The direct dependence of the efficiency of the ouabain protection on the degree of neuronal morphochemical differentiation *in vitro* is revealed.

Keywords: cultured cerebellar granule cells, Na⁺/K⁺-ATPase, ouabain, oxidative stress.

For correspondence: 105064, Moscow, Russia, per. Obukha, 5, build. 2. Research Center of Neurology. E-mail: khaspekleon@mail.ru. Khaspekov L.G.

For citation: Stelmashook E.V., Isaev N.K., Genrikhs E.E., Khaspekov L.G. The effect of modulation of Na⁺/K⁺-ATPase activity on viability of cerebellar granule cells exposed to oxidative stress *in vitro*. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(4): 52–56. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.7

Введение

Ишемический инсульт является актуальной проблемой нейробиологии и медицины, поскольку приводит к значительной смертности и инвалидизации трудоспособного населения. Один из путей снижения последствий инсульта — изучение механизмов ишемии с помощью моделирования ее повреждающих факторов и поиск способов защиты *in vitro*. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что важным патогенетическим фактором повреждения нейронов при ишемии/реперфузии наряду с гиперстимуляцией глутаматных рецепторов является окислительный стресс (ОС) [1–3]. Кроме того, нейродеструктивный эффект потенцируется тем, что во время ишемии и в постишемический период снижается активность Na⁺/K⁺-АТФазы — важнейшей системы поддержания в клетках ионного гомеостаза [4, 5]. Исходя из этого, мы предположили возможность индукции толерантности нейронов к ОС как составляющей ишемического повреждения [6, 7], транзиторным ингибированием Na⁺/K⁺-АТФазы. Известно, что нейроны развивающегося мозга значительно отличаются от зрелых нейронов отсутствием или низкой экспрессией рецепторов к возбуждающим медиаторам, а также незрелостью систем антиоксидантной защиты и поддержания ионного гомеостаза. Ранее нами показано, что степень подверженности культивируемых нейронов цитотоксическому воздействию зависит от сроков культивирования [8–10]. В связи с этим можно предположить, что в зависимости от степени развития культур изменение активности Na⁺/K⁺-АТФазы будет по-разному влиять на выживаемость культивированных зернистых нейронов (КЗН), подвергнутых впоследствии ОС.

Целью работы является исследование влияния химического preconditionирования, индуцируемого транзиторным ингибированием Na⁺/K⁺-АТФазы, на выживаемость культивированных нейронов мозжечка при действии ОС на разных стадиях их дифференцировки *in vitro*.

Материалы и методы

В работе использованы культуры клеток мозжечка 7-дневных крыс, приготовленные методом ферментно-механической диссоциации [9]. Клетки культивировали в 96-луночных пластиковых планшетах, покрытых

L-полилизинном («Sigma», Германия). В каждую лунку добавляли по 0,1 мл суспензии клеток, создавая конечную плотность 3–5×10³ клеток/мм². Питательная среда содержала 90% минимальной среды «Игла МЕМ» на солях Эрла («Gibco», Великобритания), 10% эмбриональной телячьей сыворотки («Hy Clone», Великобритания), 2 mM глутамат-сци («Gibco»), 10 mM буфера HEPES («Sigma», США), 25 mM KCl. Культуры развивались в CO₂-инкубаторе при 35,5°C и относительной влажности 98%. Активность Na⁺/K⁺-АТФазы понижали ингибитором — сердечным гликозидом строфантин-Г уабаином («Serva», США; 0,1 mM, 24 ч). Затем культуры промывали и подвергали ОС, который индуцировали добавлением в питательную среду либо H₂O₂ («Sigma», Великобритания, 0,05 и 0,075 mM, 4 ч), либо параквата («Sigma», США, 0,15 и 0,2 mM, 24 ч). Все экспериментальные протоколы были одобрены Этическим комитетом ФГБНУ НЦН.

Жизнеспособность культур оценивали путем подсчета окрашенных трипановым синим КЗН с нормальной морфологией в 5 последовательных полях зрения (объектив ×40) в каждой культуре [11], что дает адекватную оценку выживаемости клеток по диаметру лунки. Выживаемость нейронов в необработанных контрольных культурах принимали за 100%, а в экспериментальных культурах выражали в процентах относительно контроля.

Все данные были получены в 3–4 независимых экспериментах, проведенных на культурах из разных посадок, по 3 культуры на каждую точку в каждом эксперименте. Значения переменных носили характер нормального распределения. Количественные данные обрабатывали статистически с использованием теста ANOVA с посттестом Бонферрони и Дуннетт. Отличия между группами считали достоверными при $p < 0,05$. Результаты выражали как среднее и ошибка среднего.

Результаты

Нейронная популяция культур, полученных из мозжечка 7–8-дневных крыс, состоит практически из одного типа нейронов — клеток-зерен. В культуре клеток мозжечка зернистые нейроны легко идентифицируются в препаратах, окрашенных трипановым синим. На микрофотографиях (рис. 1) хорошо видны округлые, компактные, интенсивно

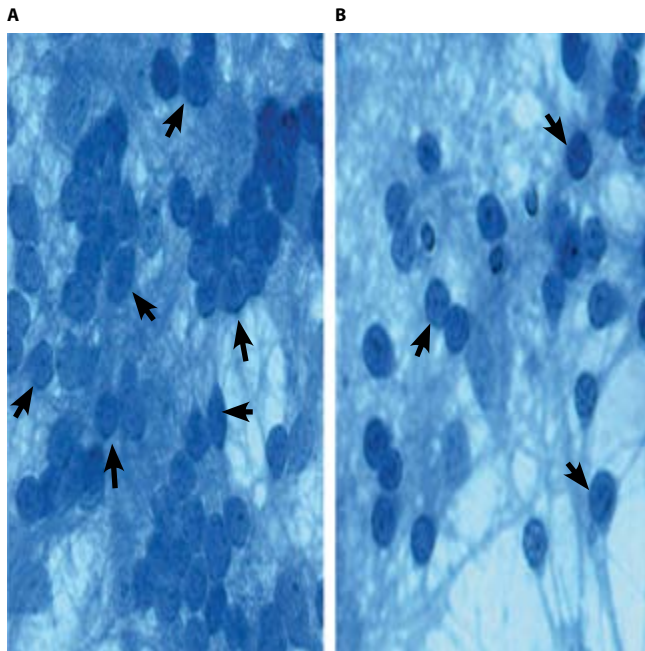


Рис. 1. Первичная монослойная фиксированная культура клеток мозжечка (7 дней *in vitro*), окрашенная трипановым синим. А – контроль, В – токсическое действие параквата (0,15 мМ, 24 ч). Стрелки указывают на зернистые нейроны с нормальной морфологией. Масштаб 15 мкм

Fig. 1. Primary monolayer fixed cerebellar cell culture (7 days *in vitro*) stained with trypan blue. А – control, В – toxicity of paraquat (0.15 mM, 24 hours). Arrows show granular neurons with normal morphology. Scale bar, 15 μ

окрашенные в темно-синий цвет тела зернистых нейронов, тогда как глиальные клетки (в основном астроциты) окрашены намного слабее, имеют более крупные ядра, распластаны и образуют подложку, на которой располагаются нейроны.

При действии убаина (0,1 мМ, 24 ч) на клетки, культивированные 3–4 («незрелые» КЗН) дня *in vitro* (DIV), количество выживших нейронов соответствовало контрольным показателям, характерным для культур, не обработанных убаином (рис. 2В, D, столбик 2). В 7–8-дневных («зрелые» КЗН) культурах отмечалась тенденция повышения выживаемости нейронов при данной концентрации убаина по сравнению с контролем (рис. 2А, С), поскольку после 6 DIV в контрольных культурах может начинаться спонтанный апоптоз КЗН. Как было показано нами ранее, этот тип клеточной гибели предотвращается убаином [7]. Используемый нами для индукции ОС паракват – 0,15 мМ (рис. 2 А, В, столбик 3) и 0,2 мМ (рис. 2А, В, столбик 5), 24 ч, вызывал значительную гибель КЗН, как в молодых (рис. 2В), так и в зрелых (рис. 2А) культурах. Причем гибель 3–4 DIV КЗН была более выражена, чем 7–8 DIV КЗН, выживаемость при действии меньшей концентрации параквата составляла $44 \pm 2,5\%$ и $61 \pm 5,4\%$ соответственно. Предварительная обработка культур убаином (0,1 мМ, 24 ч) уменьшала повреждение нейронов ОС, вызванным паракватом 0,15 мМ (рис. 2, столбик 4) и 0,2 мМ (рис. 2, столбик 6), причем защитный эффект был наиболее выражен в отношении зрелых КЗН, выживаемость которых повышалась на 35 и 45%, в то время как у КЗН 3–4 DIV – лишь на 21 и 17% соответственно.

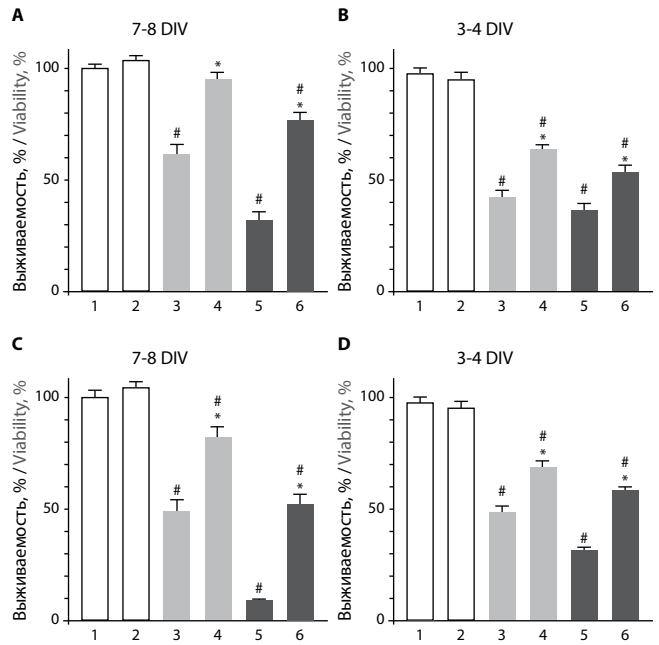


Рис. 2. Влияние убаина (100 мкМ) на выживаемость зрелых (7–8 DIV, А, С) и незрелых (3–4 DIV, В, D) КЗН при ОС, индуцированном паракватом (А, В) и H₂O₂ (С, D).

1 – интактные культуры; 2 – убаин (100 мкМ, 24 ч); 3, 5 – не обработанные убаином культуры перед повреждающим воздействием (паракват, 0,15 мМ и 0,2 мМ или H₂O₂, 0,05 мМ и 0,075 мМ соответственно); 4, 6 – обработанные убаином культуры перед соответствующим повреждающим воздействием (паракват или H₂O₂). **p*<0,001 по сравнению с действием соответствующего индуктора ОС; #*p*<0,001 по сравнению с контролем.

Fig. 2. Effect of ouabain (100 μM) on viability of mature (7–8 DIV, A, C) and immature (3–4 DIV) cultured granule cells in oxidative stress induced by paraquat (A, B) and hydrogen peroxide (C, D).

1 – intact cultures (control); 2 – ouabain (100 μM, 24 h); 3, 5 – cultures untreated by ouabain before damage (paraquat 0.15 and 0.2 mM or H₂O₂ 0.05 and 0.075 mM, respectively); 4, 6 – cultures treated by ouabain before damage (paraquat or H₂O₂). **p*<0,001 compared with effect of corresponding oxidative stress inductor; #*p*<0,001 compared with control

Добавление в среду культивирования 0,05 мМ H₂O₂ вызывало гибель половины как зрелых, так и незрелых КЗН, однако и в этом случае защитный эффект убаина был гораздо более выражен в зрелых культурах: выживаемость увеличилась на 33 и 21% соответственно.

При увеличении концентрации H₂O₂ в среде до 0,075 мМ в зрелых культурах погибало более 90% КЗН, при этом убаин повышал выживаемость на 44%. В то же время в незрелых культурах повреждающее действие H₂O₂ было менее выражено, выживаемость КЗН составила $32 \pm 1,9\%$. В этом случае убаин снижал токсичность 0,75 мМ H₂O₂ лишь на 27%.

Обсуждение

Na⁺/K⁺-АТФаза, или натрий-калиевый насос, в дополнение к транспорту ионов через мембрану клетки, включена в множественный протеиновый комплекс в плазматической мембране, что позволяет этой системе выполнять ряд функций, не связанных с транспортом (трансдукцию сигналов и др.). Эти функции важны для развития как физиологических, так и патологических процессов [12] и могут быть вовлечены в развитие ишемической толерант-

ности. Полученные в настоящее время данные ясно показывают, что предварительная обработка КЗН ингибитором Na⁺/K⁺-АТФазы препятствует их повреждению под действием ОС, что, по-видимому, опосредуется антиоксидантными механизмами [7], а также снижением выброса глутамата из нейронов [13]. В других работах показано, что ингибирование Na⁺/K⁺-АТФазы сердечными гликозидами, к которым относят и убаин, блокирует индукцию апоптоза в гладкомышечных клетках [14], а взаимодействие Na⁺/K⁺-насоса с убаином активирует внутриклеточные сигнальные каскады, стимулируя клеточный рост, и экспрессию транскрипционных факторов, таких как активаторный протеин и ядерный фактор каппа В, способствуя выживаемости клеток [15, 16]. Кроме того, в экспериментах *in vivo* обнаружено, что сублетальные концентрации убаина, введенного в стриатум 7-дневных крыс совместно с эксайтотоксином каиновой кислотой, препятствует апоптозу нейронов [17]. Этот эффект обнаруживался через 24 ч после инъекции, а через 6 ч в клетках уже повышался уровень Bcl-2 [17]. Такие результаты указывают на вовлечение в нейропротекторные эффекты убаина внутриклеточных каскадов, связанных с его взаимодействием с Na⁺/K⁺-АТФазой, которое модулирует субклеточный уровень Bcl-2. Следовательно, можно предположить, что терапевтическое ингибирование апоптоза сердечными гликозидами окажется эффективным способом защиты нейронов от ОС.

В данной работе показано, что убаин более эффективно защищает от ОС зрелые, чем незрелые КЗН. Подобное различие было обнаружено ранее при действии индуктора апоптоза стауроспорина, когда предварительное действие убаина предотвращало апоптоз в зрелых КЗН, но не препятствовало ему в 3–4-дневных культурах [8]. Такая зависимость эффективности нейропротекторного действия

убаина от степени дифференцировки КЗН может быть связана с различными механизмами их гибели в разные сроки *in vitro*. Так, у новорожденных крыс апоптотическая гибель нейронов при церебральной ишемии происходит с участием фактора, индуцирующего апоптоз, тогда как у взрослых животных она развивается по пути, опосредованному активацией каспаз [18]. В то же время, по другим данным, развивающийся мозг по сравнению со зрелым содержит после гипоксии намного больше клеток, позитивных по каспазе-3 [19], а в их митохондриях определяется гораздо более высокое содержание проапоптотического белка Bax [20]. Зрелые и незрелые нейроны различаются по степени активности Na⁺/K⁺-АТФазы и экспрессируют ее разные изоформы: у нейрональных предшественников и незрелых форм преобладает слабоответственная к убаину изоформа. По мере созревания нейронов возрастает как общая активность этой транспортной системы, так и активность высокочувствительной к убаину изоформы [21–23]. Вероятно, этим обусловлена разная чувствительность нейрохимически зрелых и незрелых нейронов к прекодиционирующему действию убаина.

Заключение

Таким образом, полученные данные указывают на возможность повышения толерантности нейронов к ОС, достигаемого путем транзитного ингибирования активности Na⁺/K⁺-АТФазы, а также на прямую зависимость эффективности защитного эффекта ее ингибитора – сердечного гликозида убаина от степени морфофункциональной и биохимической дифференцировки КЗН *in vitro*.

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

Список литературы/References

1. Dirnagl U., Lindauer U., Them A. et al. Global cerebral ischemia in the rat: online monitoring of oxygen free radical production using chemiluminescence *in vivo*. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15: 929–940. DOI: 10.1038/jcbfm.1995.118. PMID: 7593353.
2. McGowan J.E., Chen L., Gao D. et al. Increased mitochondrial reactive oxygen species production in newborn brain during hypoglycemia. *Neurosci Lett* 2006; 399: 111–114. DOI: 10.1016/j.neulet.2006.01.034. PMID: 16490311.
3. Hernandez-Fonseca K., Cardenas-Rodriguez N., Pedraza-Chaverri J., Masieu L. Calcium-dependent production of reactive oxygen species is involved in neuronal damage induced during glycolysis inhibition in cultured hippocampal neurons. *J Neurosci Res* 2008; 86: 1768–1780. DOI: 10.1002/jnr.21634. PMID: 18293416.
4. Kaur G., Arora S.K. Acetylcholinesterase and Na⁺,K⁺-ATPase activities in different regions of rat brain during insulin-induced hypoglycemia. *Mol Chem Neuropathol* 1994; 21: 83–93. PMID: 8179774.
5. Mršić-Pelčić J., Pelčić G., Vitezić D. et al. Hyperbaric oxygen treatment: the influence on the hippocampal superoxide dismutase and Na⁺,K⁺-ATPase activities in global cerebral ischemia-exposed rats. *Neurochem Int* 2004; 44: 585–594. DOI: 10.1016/j.neuint.2003.10.004. PMID: 15016473.
6. Stel'mashuk E.V., Isaev N.K., Andreeva N.A., Viktorov I.V. [Ouabain modulates the toxic effect of glutamate in dissociated cultures of granular cells in the rat cerebellum]. *Bull Exp Biol Med* 1996; 122: 163–166. PMID: 9081467. (In Russ.)
7. Isaev N.K., Stelmashuk E.V., Halle A. et al. Inhibition of Na⁺,K⁺-ATPase activity in cultured rats cerebellar granule cells prevents the onset apoptosis induced by low potassium. *Neurosci Lett* 2000; 283: 41–44. PMID: 10729629.
8. Stel'mashuk E.V., Andreeva N.A., Isaev N.K. [Difference in staurosporine effect on mature and immature rat cerebellar granule cells in culture]. *Neirokhimiya* 2004; 21(1): 68–71. (In Russ.)
9. Stelmashuk E.V., Belyaeva E.A., Isaev N.K. [Effect of acidosis, oxidative stress, and glutamate toxicity on the survival of mature and immature cultured cerebellar granule cells]. *Neirokhimiya* 2006; 23(2): 131–135. (In Russ.)
10. Isaev N.K., Avilkina A., Golyshchev S.A. et al. N-acetyl-L-cysteine and Mn²⁺ attenuate Cd²⁺-induced disturbance of the intracellular free calcium homeo-

11. Isaev N.K., Genrikhs E.E., Voronkov D.N. et al. Streptozotocin toxicity *in vitro* depends on maturity of neurons. *Toxicol Appl Pharmacol* 2018; 348: 99–104. DOI: 10.1016/j.taap.2018.04.024. PMID: 29684395.
12. Cui X., Xie Z. Protein interaction and Na/K-ATPase-mediated signal transduction. *molecules*. 2017; 22: pii: E990. DOI: 10.3390/molecules22060990. PMID: 28613263.
13. Tauskela J.S., Aylsworth A., Hewitt M. et al. Preconditioning induces tolerance by suppressing glutamate release in neuron culture ischemia models. *J Neurochem* 2012; 122: 470–481. DOI:10.1111/j.1471-4159.2012.07791.x. PMID: 22607164.
14. Orlov S.N., Taurin S., Thorin-Trescases N. et al. Inversion of the intracellular Na⁺/K⁺ ratio blocks apoptosis in vascular smooth muscle cells by induction of RNA synthesis. *Hypertension* 2000; 35: 1062–1068. PMID: 10818065.
15. Liu J., Tian J., Hass M. et al. Ouabain interaction with cardiac Na⁺/K⁺ ATPase initiates signal cascades independent of changes in intracellular Na⁺ and Ca²⁺ concentrations. *J Biol Chem* 2000; 275: 27,838–27,844. DOI: 10.1074/jbc.M002950200. PMID: 10874029.
16. Xie Z., Askari A. Na⁺/K⁺-ATPase as a signal transducer. *Eur J Biochem* 2002; 269: 2434–2439. PMID: 12027880.
17. Golden W.C., Martin L.J. Low-dose ouabain protects against excitotoxic apoptosis and up-regulates nuclear Bcl-2 in vivo. *Neuroscience* 2006; 137: 133–144. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.10.004. PMID: 16297565.
18. Zhu C., Qiu L., Wang X. et al. Involvement of apoptosis-inducing factor in neuronal death after hypoxia-ischemia in the neonatal rat brain. *J Neurochem* 2003; 86: 306–317. PMID: 12871572.
19. Hu B.R., Liu C.L., Ouyang Y. et al. Involvement of caspase-3 in cell death after hypoxia-ischemia declines during brain maturation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20: 1294–1300. DOI: 10.1097/00004647-200009000-00003. PMID: 10994850.
20. Polster B.M., Robertson C.L., Bucci C.J. et al. Postnatal brain development and neural cell differentiation modulate mitochondrial Bax and BH3 peptide-induced cytochrome c release. *Cell Death Differ* 2003; 10: 365–370. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401158. PMID: 12700636.

21. Inoue N., Matsui H., Tsukui H., Hatanaka H. The appearance of a highly digitalis-sensitive isoform of Na⁺,K⁺-ATPase during maturation in vitro of primary cultured rat cerebral neurons. *J Biochem* 1988; 104: 349–354. PMID: 2853703.

22. Habiba A., Blanco G., Mercer R.W. Expression, activity and distribution of Na,K-ATPase subunits during in vitro neuronal induction. *Brain Res* 2000; 875: 1–13. PMID: 10967293.

23. Corthésy-Theulaz I., Méritat A.M., Honegger P., Rossier B.C. Na⁽⁺⁾-K⁽⁺⁾-ATPase gene expression during in vitro development of rat fetal forebrain. *Am J Physiol* 1990; 258: C1062–C1069. DOI: 10.1152/ajpcell.1990.258.6.C1062. PMID: 1694395.

Поступила/Received 14.05.2018
Принята в печать/Accepted 31.08.2018

Со списком литературы на русском языке можно ознакомиться на сайте журнала.

Информация об авторах: Стельмашук Елена Викторовна – д.б.н., в.н.с. лаб. экспериментальной нейроцитологии, отдел исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Исаев Николай Константинович – д.б.н., в.н.с. лаб. экспериментальной нейроцитологии, отдел исследований мозга ФГБНУ НЦН; НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, биологический факультет ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

Генрихс Елизавета Евгеньевна – к.б.н., с.н.с. лаб. экспериментальной нейроцитологии, отдел исследований мозга ФБНУ НЦН, Москва, Россия;

Хаспеков Леонид Георгиевич – д.б.н., зав. лаб. экспериментальной нейроцитологии, отдел исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Elena V. Stelmashook, Dr. Sci. (Biol.), leading researcher, Laboratory of experimental neurocytology, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Nikolay K. Isaev, Dr. Sci. (Biol), leading researcher, Laboratory of experimental neurocytology, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Belozersky Research Institute of Physico-Chemical Biology, Biological Faculty, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

Elizaveta E. Genrikhs, PhD (Biol.), senior researcher, Laboratory of experimental neurocytology, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Leonid G. Khaspekov, D. Sci. (Biol), Head of Laboratory of experimental neurocytology, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Агонист сигма1-рецепторов усиливает длительную депрессию, вызванную активацией метаботропных глутаматных рецепторов в нейронах гиппокампа крысы

П.Д. Рогозин, Е.И. Солнцева, В.Г. Скребицкий

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. Метаботропные глутаматные рецепторы группы 1 (mGluR1/5) являются важным компонентом тормозной системы гиппокампа. Нарушение их работы приводит к проявлению различных форм патологии нервной системы. Поиск эффективных способов регуляции работы mGluR1/5 является актуальной проблемой нейрофармакологии. В настоящей работе впервые была изучена возможность модуляции mGluR1/5 с помощью активации сигма1-рецепторов (Sig1-R) – белков-шаперонов, способных прямо взаимодействовать с другими белками и усиливать их активность.

Цель исследования: изучить воздействие специфического агониста Sig1-R – PRE-084 на эффект длительной депрессии глутаматных входов в гиппокампе, вызванный активацией mGluR1/5.

Материалы и методы. На срезах гиппокампа мозга крысы в области CA1 регистрировали популяционные спайки, вызванные стимуляцией коллатералей Шаффера. Активацию mGluR1/5 вызывали аппликацией 50 мкМ специфического агониста этих рецепторов дигидроксифенилглицина (DHPG) в течение 10 мин. Активацию Sig1-R вызывали аппликацией 10 мкМ специфического агониста PRE-084 в течение 20 мин.

Результаты. Кратковременная инкубация среза гиппокампа крысы в растворе, содержащем DHPG, вызывала длительную депрессию популяционных спайков, так что через 30 мин после отмывания среза от препарата его амплитуда составляла $60,0 \pm 14,4\%$ от контрольной величины ($n=5$). PRE-084 усиливал тормозное последствие DHPG, и амплитуда популяционных спайков через 30 мин после устранения препаратов из окружающего среза раствора составляла $16,0 \pm 1,7\%$ ($p < 0,05$).

Заключение. Впервые показано, что активация Sig1-R усиливает функциональную активность mGluR1/5.

Ключевые слова: метаботропные глутаматные рецепторы, сигма1-рецепторы, дигидроксифенилглицин, PRE-084, гиппокамп.

Адрес для корреспонденции: 105064, Россия, Москва, пер. Обуха, д. 5. ФГБНУ НЦН. E-mail: synaptology@mail.ru. Солнцева Е.И.

Для цитирования: Рогозин П.Д., Солнцева Е.И., Скребицкий В.Г. Агонист сигма1-рецепторов усиливает длительную депрессию, вызванную активацией метаботропных глутаматных рецепторов в нейронах гиппокампа крысы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(4): 57–61.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.8

The sigma1 receptor agonist enhances long-term depression caused by activation of metabotropic glutamate receptors in rat hippocampal neurons

Pavel D. Rogozin, Elena I. Solntseva, Vladimir G. Skrebitsky

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. Metabotropic glutamate receptors of group 1 (mGluR1/5) are an important component of the hippocampal inhibitory system. Disturbances of their work lead to manifestation of various pathologies of the nervous system. The search for effective ways of regulating the work of mGluR1/5 is an urgent problem of neuropharmacology. In the present study, we assessed for the first time the possibility of modulating mGluR1/5 by activation of sigma1 receptors (Sig1-R), chaperone proteins capable of directly to directly interact with other proteins and to enhance their activity.

Objective. To study the effect of a specific Sig1-R agonist, PRE-084, on long-term depression of glutamate inputs in the hippocampus caused by activation of mGluR1/5.

Materials and methods. On slices of the hippocampus of rat brain in the CA1 region, population spikes (PS) caused by stimulation of Shaffer collaterals were registered. Activation of mGluR1/5 was induced by the application of 50 μ M of specific agonist of these receptors, dihydroxyphenylglycine (DHPG), for 10 min. Activation of Sig1-R was induced by the application of 10 μ M of specific agonist PRE-084 for 20 min.

Results. A short-term incubation of a rat hippocampal slice in a solution containing DHPG, caused a long-term depression of PS, so that within 30 min after the slice was washed away from the preparation, its amplitude was $60.0 \pm 14.4\%$ of the control value ($n=5$). In the second series of experiments DHPG was applied against the background of the agonist Sig1-R PRE-084. PRE-084 was found to cause an increase in the inhibitory aftereffect of DHPG, so that the amplitude of the PS measured after 30 min after removal of the preparations from the surrounding solution was $16.0 \pm 1.7\%$ ($p < 0.05$).

Conclusion. It was shown for the first time that activation of Sig1-R enhances the functional activity of mGluR1/5.

Keywords: metabotropic glutamate receptors; sigma 1 receptors; DHPG; PRE-084; hippocampus.

For correspondence: 105064, Russia, Moscow, per. Obukha, 5. Research Center of Neurology. E-mail: synaptology@mail.ru. Solntseva E.I.

For citation: Rogozin P.D., Solntseva E.I., Skrebitsky V.G. [The sigma1 receptor agonist enhances long-term depression caused by activation of metabotropic glutamate receptors in rat hippocampal neurons]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(4): 57–61. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.8

Гиппокамп является важной структурой мозга, которая играет центральную роль в механизмах начальной стадии запоминания, т.е. в формировании так называемой «рабочей памяти» [1]. В этих процессах наряду с возбуждающими ионотропными глутаматными рецепторами (AMPA и NMDAR) важную роль играют metabotropic глутаматные рецепторы первой группы (mGluR1/5), которые объединяют mGluR 1-го и 5-го типов [2, 3]. Считается, что mGluR1/5 участвуют в поддержании нормальных когнитивных функций и механизмов пластичности на протяжении всей жизни – в отличие от NMDAR, которые с возрастом эффективность утрачивают [4]. Нарушение работы генов, ответственных за экспрессию белков mGluR1/5, приводит к ухудшению обучения и памяти [5] и считается одним из механизмов нарушения когнитивных функций при таких заболеваниях, как синдром ломкой X-хромосомы и болезнь Альцгеймера [4]. Механизмы биохимических изменений в работе нейронов гиппокампа, вызванных активацией mGluR1/5, до конца не изучены. В экспериментах на животных показано, что активация mGluR1/5 с помощью селективного агониста 3,5-дигидроксифенилглицина (DHPG) [6] приводит к длительной депрессии возбуждающих глутаматных входов (DHPG-LTD) [7]. Эту депрессию объясняют как снижением количества AMPA-рецепторов в постсинаптической мембране [7], так и изменением их «качества» с заменой субъединицы GluA1 на субъединицу GluA2 и соответствующим снижением проводимости AMPA-канала [8]. Этим изменениям в активности AMPAR предшествует длинная цепочка событий, которая включает производство инозитолтрифосфата (IP₃), активацию IP₃-рецепторов мембраны эндоплазматического ретикула (ЭПР) с выбросом Ca²⁺ в цитоплазму. Повышение уровня Ca²⁺ в цитоплазме и соответствующее снижение уровня Ca²⁺ внутри ЭПР приводит к активации различных Ca²⁺-зависимых белков, работа которых и обеспечивает снижение AMPA-ответа [9, 10].

Поиск эффективных способов регуляции работы mGluR1/5 является актуальной проблемой нейрофармакологии. В настоящей работе впервые предпринята попытка модуляции mGluR1/5-ответов с помощью активации sigma1-рецепторов (Sig1-R). Предпосылкой для такой постановки вопроса послужили данные литературы, свидетельствующие о колокализации IP₃R и Sig1-R на мембране ЭПР и усилении IP₃R-индуцированного кальциевого сигнала при активации Sig1-R [11]. Рецепторы класса Sig1-R привлекают сегодня большое внимание исследователей в связи с их способностью регулировать разнообразные клеточные функции, а также их участием в патогенезе болезни Альцгеймера, депрессивного психоза, шизофрении и др. [12].

Цель исследования: изучить воздействие специфического агониста Sig1-R – PRE-084 на эффект длительной депрессии глутаматных входов в гиппокампе, вызванный активацией mGluR1/5.

Материалы и методы

Работа выполнена на срезах гиппокампа крыс-самцов Вистар в возрасте 4–6 нед. Срезы толщиной 400 мкм до использования в опыте выдерживали не менее 2 ч в растворе, насыщаемом смесью 95% O₂ + 5% CO₂, при 27–29°C. Ионный состав раствора был следующим (в мМ): 124 NaCl, 3 KCl, 2,5 CaCl₂, 1,25 Na₂HPO₄, 2,5 MgSO₄, 26 NaHCO₃ и 10 D-глюкозы, pH 7,4. После этого срез помещали в рабочую камеру, в которой этот раствор протекал со скоростью 1,5 мл/мин.

Использовали стандартную установку для регистрации биопотенциалов. Внеклеточную регистрацию потенциалов производили от пирамидального слоя области CA1 гиппокампа. В этом слое можно было регистрировать суммарный спайковый ответ популяции пирамидных нейронов (популяционный спайк – ПС). Регистрирующий электрод представлял собой стеклянную микропипетку, заполненную 1,5 М NaCl и имеющую сопротивление 2–5 МОм. Чтобы вызвать ПС в пирамидальном слое, стимулировали коллатерали Шаффера в радиальном слое CA1 одиночными прямоугольными импульсами (0,066 Гц, 0,1 мс) с помощью биполярных стеклянных электродов, заполненных перфузатом. Силу стимула подбирали так, чтобы амплитуда ПС составляла примерно половину его максимальной величины.

Препараты (S)-3,5-дигидроксифенилглицин (DHPG) и PRE-084 («Sigma», США) растворяли в перфузате и апплицировали на срез с помощью переключения системы потока на соответствующий резервуар.

Статистический анализ результатов проводили с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни и теста one-way ANOVA (пакет прикладных программ «Statistica 12»). Полученные результаты представлены в виде средней величины и ошибки средней ($M \pm m$).

Результаты

Аппликация в течение 10 мин агониста mGluR1/5 DHPG (1–50 мкМ) на срезы гиппокампа крысы вызывала быстрое и дозозависимое уменьшение амплитуды ПС. Эти результаты соответствуют данным литературы [1, 6, 13]. При концентрации DHPG ≥ 10 мкМ ПС после отмывания препарата полностью не восстанавливался и оставался сниженным на протяжении всего эксперимента (≥ 30 мин) (DHPG-LTD).

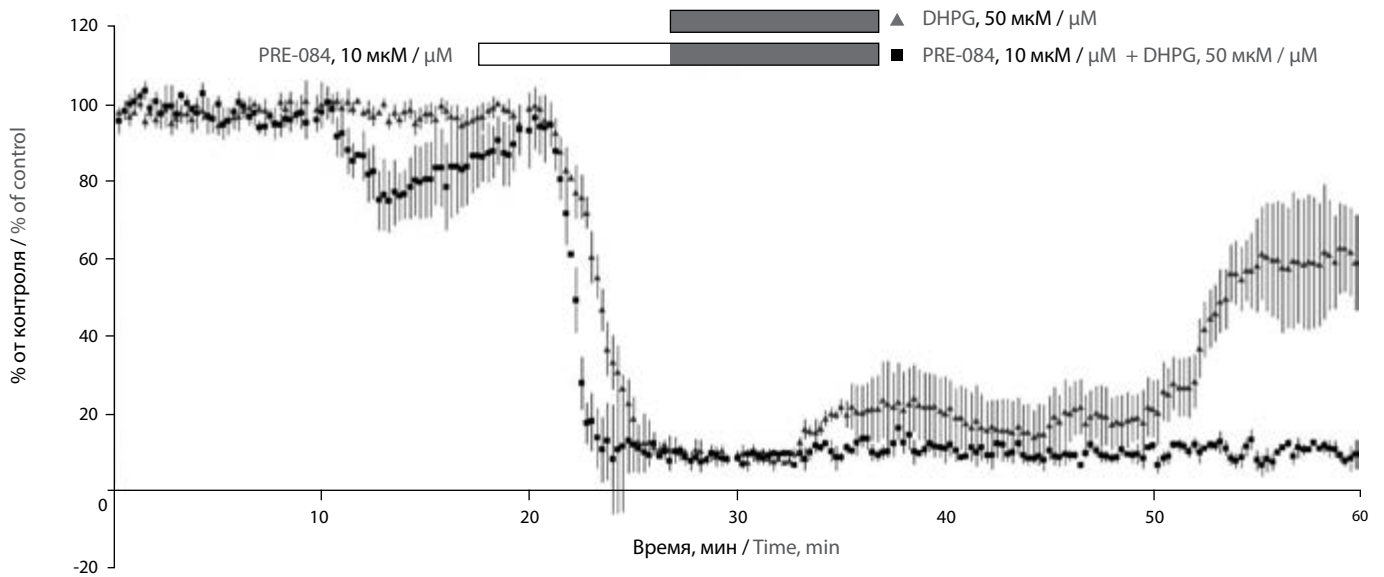


Рис. 1. Изменение усредненной амплитуды ПС при аппликации 50 мкМ DHPG ($n=5$) и 10 мкМ PRE-084 + 50 мкМ DHPG ($n=5$)
Fig. 1. Change in the average amplitude of PS during the application of 50 μ M DHPG ($n=5$) and 10 μ M PRE-084 + 50 μ M DHPG ($n=5$)

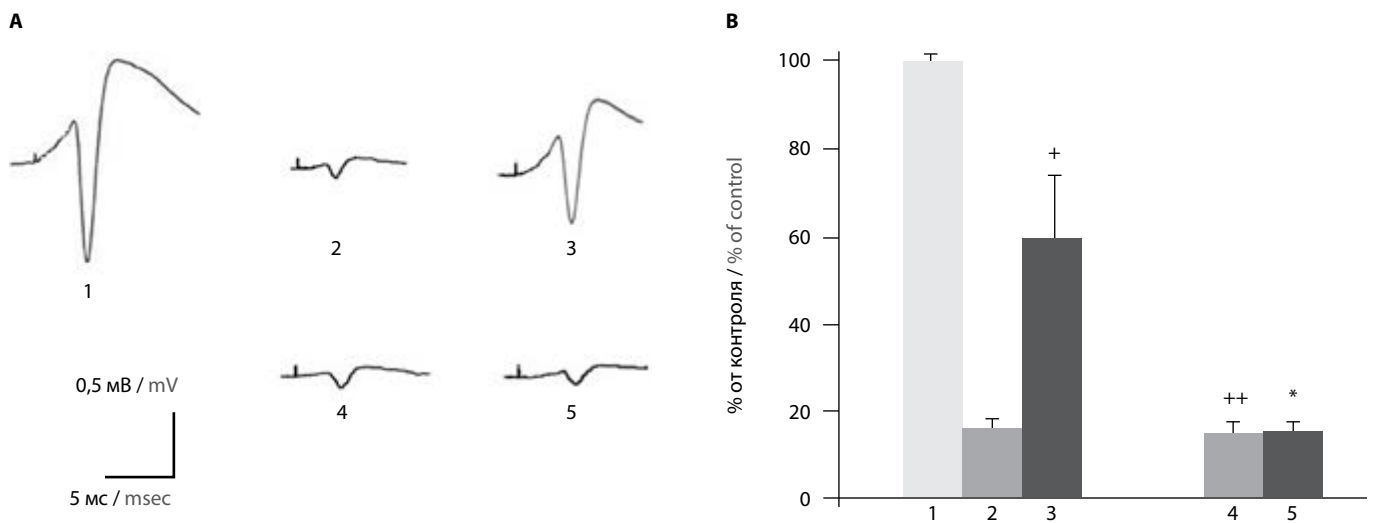


Рис. 2. Запись ПС в различных экспериментальных условиях (А) и средние значения амплитуды ПС (В).
1 – контроль; 2 – DHPG; 3 – 30 мин после удаления DHPG; 4 – PRE-084 + DHPG; 5 – 30 мин после удаления PRE-084+DHPG.
 $^+p < 0,01$, $^{++}p < 0,001$ по сравнению с контролем; $*p < 0,05$ по сравнению с 3

Fig. 2. PS registration in different experimental conditions (A) and mean values of the amplitude of the PS (B).
1, control; 2, DHPG; 3, 30 min after removal of DHPG; 4, PRE-084 + DHPG; 5, 30 min after removal of PRE-084 + DHPG.
 $^+p < 0,01$, $^{++}p < 0,001$ vs. control; $*p < 0,05$ vs. 3

В течение первых 5 мин присутствия 50 мкМ DHPG в растворе амплитуда ПС падала до $16,2 \pm 2,2\%$ от контрольной величины ($p < 0,001$) и не менялась в следующие 5 мин (рис. 1). Через 30 мин после прекращения действия DHPG амплитуда ПС составляла $60,0 \pm 14,4\%$ от контроля ($p < 0,01$; рис. 2).

PRE-084 апплицировали на срез гиппокампа в концентрации 10 мкМ в течение 20 мин ($n=5$). Установлено, что ни во время аппликации PRE-084, ни в течение последующих 30 мин отмывания среза от препарата амплитуда ПС достоверно не изменялась.

При добавлении после 10 мин аппликации 10 мкМ PRE-084 50 мкМ DHPG на 10 мин амплитуда ПС упала до $15,4 \pm 2,1\%$ от контрольной величины (рис. 1, 2). Через 30 мин отмывания среза амплитуда ПС составляла $16,0 \pm 1,7\%$ от контроля.

Обсуждение

Длительная депрессия возбуждающих глутаматергических входов, индуцированная активацией mGluR1/5 (mGluR-LTD), является формой синаптической пластичности, не зависимой от NMDA-рецепторов [7]. Считается, что mGluR-LTD участвует в поддержании нормальных когни-

тивных функций [4], и нарушение работы mGluR1/5 приводит к появлению различных патологий ЦНС [4]. Изучению механизмов mGluR-LTD посвящено большое количество работ. Обсуждаются два механизма mGluR-LTD: снижение количества AMPAR в постсинаптической мембране [7] и изменение «качества» этих рецепторов с заменой субъединицы GluA1 на субъединицу GluA2 и соответствующим снижением проводимости AMPA-канала [8].

Одним из популярных объяснений mGluR-LTD считается следующий биохимический каскад. mGluR через G-белок активирует фосфолипазу C с последующей продукцией двух вторичных посредников: диацилглицерола и инозитолтрифосфата (IP_3). Диацилглицерол посредством взаимодействия с различными протеинкиназами [14, 15] активирует транскрипционный фактор CREB [16], что приводит к экспрессии ранних генов и процессу трансляции [17]. До сих пор не изучено, какие именно белки синтезируются. Предполагается, что в эту группу входит GluA2 и некоторые другие белки, участвующие в транспорте AMPAR. Другой вторичный посредник, IP_3 , активирует IP_3 -рецепторы на ЭПР и стимулирует выброс ионов Ca^{2+} в цитоплазму с последующей активацией Ca^{2+} -зависимых белков, в частности CaMKII и PICK1, которые способствуют выводу GluA2-содержащих AMPAR из ЭПР [9, 10]. В активации Ca^{2+} -зависимых белков участвуют также ионы Ca^{2+} , которые входят в клетку по депо-управляемым Ca^{2+} -каналам. Эти каналы активируются в ответ на понижение уровня Ca^{2+} в ЭПР, вызванное активацией IP_3 -рецепторов [18].

Список литературы/References

1. Frankland P.W., Bontempi B. The organization of recent and remote memories. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 119–130. DOI: 10.1038/nrn1607. PMID: 15685217.
2. Huber K.M., Roder J.C., Bear M.F. Chemical induction of mGluR5-and protein synthesis-dependent long-term depression in hippocampal area CA1. *J Neurophysiol* 2001; 86: 321–325. PMID: 11431513.
3. Nicoletti F., Bockaert J., Collingridge G. L. et al. Metabotropic glutamate receptors: from the workbench to the bedside. *Neuropharmacology*. 2011; 60: 1017–1041. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2010.10.022. PMID: 21036182.
4. Menard C., Quirion R. Group I metabotropic glutamate receptor function and its regulation of learning and memory in the aging brain. *Front Pharmacol* 2012; 3: 182. DOI: 10.3389/fphar.2012.00182. PMID: 23091460.
5. Jia Z., Lu Y.M., Agopyan N., Roder J. Gene targeting reveals a role for the glutamate receptors mGluR5 and GluR2 in learning and memory. *Physiol Behav* 2001; 73: 793–802. PMID: 11566212.
6. Palmer M.J., Irving A.J., Seabrook G.R. et al. The group I mGlu receptor agonist DHPG induces a novel form of LTD in the CA1 region of the hippocampus. *Neuropharmacology* 1997; 36: 1517–1532. PMID: 9517422.
7. Lüscher C., Huber K.M. Group I mGluR-dependent synaptic long-term depression (mGluR-LTD): mechanisms and implications for circuitry & disease. *Neuron* 2010; 65: 445–459. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.01.016. PMID: 20188650.
8. Mamelì M., Balland B., Luján R., Lüscher C. Rapid synthesis and synaptic insertion of GluR2 for mGluR-LTD in the ventral tegmental area. *Science* 2007; 317: 530–533. DOI: 10.1126/science.1142365. PMID: 17656725.
9. Pick J.E., Ziff E.B. Regulation of AMPA receptor trafficking and exit from the endoplasmic reticulum. *Mol Cell Neurosci* 2018; 91: 3–9. DOI: 10.1016/j.mcn.2018.03.004. PMID: 29545119.
10. Lu W., Khatri L., Ziff E.B. Trafficking of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor (AMPA) receptor subunit GluA2 from the endoplasmic reticulum is stimulated by a complex containing Ca^{2+} /calmodulin-activated kinase II (CaMKII) and PICK1 protein and by release of Ca^{2+} from internal stores. *J Biol Chem* 2014; 289: 19 218–19 230. DOI: 10.1074/jbc.M113.511246. PMID: 24831007.
11. Hayashi T., Su T.P. Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca^{2+} signaling and cell survival. *Cell* 2007; 131: 596–610. DOI: 10.1016/j.cell.2007.08.036. PMID: 17981125.

Настоящая работа посвящена изучению влияния активации сигма-1-рецепторов (Sig1-R) на параметры mGluR-LTD. Sig1-R привлекают сегодня большое внимание исследователей. Эти белки являются шаперонами, способными взаимодействовать с другими белками и регулировать разнообразные клеточные функции [19, 20]. Предполагается, что Sig1-R вовлечены в патогенез ряда нервно-психических заболеваний [12, 21]. Нами показано, что длительная депрессия ПС нейронов гиппокампа крысы, активированная DHPG (агонист mGluR1/5), усиливается под действием PRE-084 – агониста Sig1-R. Механизмы этого эффекта сегодня не ясны, и их раскрытие требует специальных исследований. Ввиду сложности биохимического каскада, запускаемого активацией mGluR, существует множество потенциальных мишеней для Sig1-R. При этом один из участников mGluR-каскада, для которого показано взаимодействие с Sig1-R, четко установлен – это IP_3 -рецепторы, которые локализованы с Sig1-Rs на мембране ЭПР, кальциевый выброс через IP_3 -рецепторы усиливается при активации Sig1-R [11]. На наш взгляд, именно этим механизмом можно объяснить обнаруженный нами эффект усиления DHPG-LTD под воздействием PRE-084. Однако для окончательного ответа на этот вопрос требуются дополнительные эксперименты с применением агонистов и антагонистов IP_3 -рецепторов.

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

12. Niitsu T., Iyo M., Hashimoto K. Sigma-1 receptor agonists as therapeutic drugs for cognitive impairment in neuropsychiatric diseases. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 875–883. PMID: 22288409.
13. Zho W.M., You J.L., Huang C.C., Hsu K.S. The group I metabotropic glutamate receptor agonist (S)-3,5-Dihydroxyphenylglycine induces a novel form of depotentiation in the CA1 region of the hippocampus. *J Neurosci* 2002; 22: 8838–8849. PMID: 12388590.
14. Sun M.K., Alkon D.L. Pharmacology of protein kinase C activators: cognition-enhancing and antidepressant therapeutics. *Pharmacol Ther* 2010; 127: 66–77. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2010.03.001. PMID: 20382181.
15. Shepherd J.D., Bear M.F. New views of Arc, a master regulator of synaptic plasticity. *Nat Neurosci* 2011; 14: 279–284. DOI: 10.1038/nn.2708. PMID: 21278731.
16. Monti B., Berteotti C., Contestabile A. Dysregulation of memory-related proteins in the hippocampus of aged rats and their relation with cognitive impairment. *Hippocampus* 2005; 15: 1041–1049. DOI: 10.1002/hipo.20099. PMID: 16086428.
17. Yang L., Mao L., Tang Q. et al. A novel Ca^{2+} -independent signaling pathway to extracellular signal-regulated protein kinase by coactivation of NMDA receptors and metabotropic glutamate receptor 5 in neurons. *J Neurosci* 2004; 24: 10 846–10 857. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2496-04.2004. PMID: 15574735.
18. Zhang H., Sun S., Wu L. et al. Store-operated calcium channel complex in postsynaptic spines: a new therapeutic target for Alzheimer's disease treatment. *J Neurosci* 2016; 36: 11 837–11 850. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1188-16.2016. PMID: 27881772.
19. Kim F.J. Introduction to sigma proteins: evolution of the concept of sigma receptors. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 244: 1–11. DOI: 10.1007/164_2017_41. PMID: 28871306.
20. Solntseva E.I., Kapai N.A., Popova O.V., et al. The involvement of sigma1 receptors in donepezil-induced rescue of hippocampal LTD impaired by beta-amyloid peptide. *Brain Res Bull* 2014; 106: 56–61. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2014.06.002. PMID: 24956443.
21. Penke B., Fulop L., Szucs M., Frecska E. The role of sigma-1 receptor, an intracellular chaperone in neurodegenerative diseases. *Curr Neuropharmacol* 2018; 16: 97–116. DOI: 10.2174/1570159X15666170529104323. PMID: 28554311.

**Поступила / Received 20.06.2018
Принята в печать / Accepted 31.08.2018**

Со списком литературы на русском языке можно ознакомиться на сайте журнала.

Информация об авторах: Рогозин Павел Дмитриевич – лаборант-исследователь лаб. функциональной синаптологии отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Солнцева Елена Ивановна – д.б.н., в.н.с. лаб. функциональной синаптологии отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Скребицкий Владимир Георгиевич – член-корр. РАН, д.б.н., проф., зав. лаб. функциональной синаптологии отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Pavel D. Rogozin, laboratory assistant researcher, Laboratory of functional sinaptology, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Elena I. Solntseva, D. Sci. (Biol.), leading researcher, Laboratory of functional sinaptology, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Vladimir G. Skrebitsky, Corresponding Member of RAS, D. Sci. (Biol.), Prof., Head of Laboratory of functional sinaptology, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия как осложнение лечения препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза

М.Н. Захарова, Е.В. Лысогорская, М.В. Иванова, И.А. Кочергин, Ю.Е. Коржова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

В обзоре дается современное представление о патогенезе прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) – тяжелой и потенциально фатальной формы многоочагового поражения белого вещества головного мозга. Анализируются сведения о частоте ее развития у пациентов с рассеянным склерозом, которые получают препараты, изменяющие течение заболевания. Подробно изложены алгоритмы оптимизации рисков развития ПМЛ у этой категории пациентов с рассеянным склерозом. Обобщены данные о наиболее значимых биомаркерах развития ПМЛ. Кратко описан первый зафиксированный случай развития ПМЛ в России.

Ключевые слова: рассеянный склероз, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, натализумаб, стратификация риска.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: lysogorskaya@neurology.ru. Лысогорская Е.В.

Для цитирования: Захарова М.Н., Лысогорская Е.В., Иванова М.В., Кочергин И.А., Коржова Ю.Е. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия как осложнение лечения препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(4): 62–66.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.9

Progressive multifocal leukoencephalopathy as a complication of disease-modifying treatment of multiple sclerosis

Marya N. Zakharova, Elena V. Lysogorskaia, Marya V. Ivanova, Ivan V. Kochergin, Yulia E. Korzhova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

The review provides modern understanding of the pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), a severe and potentially fatal form of multiple-lesion disorder of the brain white matter. Information about the frequency of its development in patients with disease-modifying treatment of multiple sclerosis is analyzed. The algorithms of optimization of PML risks in this category of patients with multiple sclerosis are described in detail. Summarized are the data on most significant PML biomarkers, the search for which is currently under way in many centers across the world. The first case of PML in Russia is briefly described.

Keywords: multiple sclerosis, progressive multifocal leukoencephalopathy, DMT, natalizumab, risk stratification.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80, Research Center of Neurology. E-mail: lysogorskaya@neurology.ru. Lysogorskaia E.V.

For citation: Zakharova M.N., Lysogorskaia E.V., Ivanova M.V., Kochergin I.A., Korzhova Yu.E. [Progressive multifocal leukoencephalopathy as a complication of disease-modifying treatment of multiple sclerosis]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(4): 62–66. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.9

Введение

Рассеянный склероз (РС) – хроническое заболевание центральной нервной системы, распространенное в боль-

шинстве стран мира со средней частотой 2,2–3,4 случая на 100 000 населения в год и дебютирующее преимущественно в молодом возрасте [1, 2]. За последние десятилетия терапия РС достигла определенных успехов, связанных с

применением препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), а также с проведением большого числа исследований патогенеза этого заболевания и поиска новых подходов к его лечению [3–9]. Однако достижения в области терапии РС сопряжены с развитием ряда побочных эффектов, иногда тяжелых и жизнеугрожающих, таких как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ).

Историческая справка

ПМЛ – прогрессирующее демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), вызванное реактивацией существующего в латентном состоянии JC-вируса; такая реактивация происходит обычно при иммунодефицитных состояниях.

Первые случаи ПМЛ были описаны в 1930 г. немецким патологоанатомом J. Halervorden [10]. Однако ПМЛ не была признана самостоятельным заболеванием до 1950-х гг., пока К.Е. Astrom с коллегами не выделили уникальные патологические особенности ПМЛ, включающие демиелинизацию в сочетании с гигантскими астроцитами и наличием аномальных ядер у олигодендроцитов [11]. Несколько лет спустя использование электронной микроскопии позволило обнаружить вирусные частицы в увеличенных ядрах инфицированных олигодендроцитов [12, 13]. Затем неоднократно проводились попытки изолировать вирус, но только в 1971 г. В.Л. Padgett впервые выделил вирус из многолетних клеточных культур глиальных клеток с использованием экстрактов головного мозга от пациента John Cunningham, умершего от ПМЛ [14]. Данный эксперимент продемонстрировал связь между наличием вируса и развитием заболевания. Геном вируса, названного по инициалам пациента JCV, был секвенирован в 1984 г.: установлено, что JCV является ДНК-содержащим вирусом семейства папавирусов [15]. Совпадением стал тот факт, что в это же время аналогичный по структуре вирус, также названный по инициалам пациента (BKV), был выделен из образцов мочи больного, перенесшего трансплантацию почки [16].

Этиология и патогенез

Основной мишенью JCV в ЦНС являются олигодендроциты (серотониновый 5-гидрокситриптамиин-2A-рецептор на поверхности глиальных клеток). JCV вызывает массивную демиелинизацию нервных волокон за счет лизиса олигодендроцитов. Первичное инфицирование JCV, вероятно, происходит через дыхательную систему или желудочно-кишечный тракт и протекает бессимптомно. В дальнейшем вирус может персистировать в мочевыделительной системе, костном мозге, миндалинах и селезенке.

Доля серопозитивных лиц в возрасте до 10 лет составляет менее 10%, в дальнейшем она стремительно увеличивается и в подростковом возрасте составляет 50–60%, продолжая постепенно нарастать с возрастом. К 70 годам 70–80% людей являются серопозитивными к JCV [17]. Доля серопозитивных индивидов среди пациентов с РС не отличается от таковой в общей популяции и составляет в среднем 55–60%. Считается, что большая часть населения встречалась с JCV, и серонегативность отражает эффективный иммунный контроль в отношении JCV [17].

Основными механизмами возникновения ПМЛ у пациентов с JCV-инфекцией являются нарушение иммунного

контроля, приводящее к реактивации вируса, изменению вирусной ДНК и проникновению вируса в ЦНС. Геном JCV содержит некодируемый контролирующий участок (NCCR – noncoding control region) и участок капсида вируса VP1, подверженные мутациям и генетическим перестройкам. На фоне иммуносупрессии геном JCV изменяется вследствие перегруппировки NCCR и мутаций VP1-области, и в таком состоянии вирус способен проникать через гематоэнцефалический барьер [18]. Кроме того, значительную роль в виремии, активации JCV и развитии ПМЛ, по-видимому, играют В-клетки и CD34⁺ клетки-предшественники, являясь резервуаром для JCV [19].

Клиническая картина и постановка диагноза

Симптомы ПМЛ включают острое снижение когнитивных функций, зрительные нарушения, атаксию, нарушение речи, мышечную слабость [20]. На ранней стадии активации вируса ПМЛ может протекать бессимптомно. ПМЛ имеет характерную нейровизуализационную картину, что позволяет заподозрить диагноз и подтвердить его путем выделения ДНК вируса из цереброспинальной жидкости. По информации, представленной официально на середину 2015 г., 62 (10,9%) из 566 подтвержденных случаев натализумаб-ассоциированной ПМЛ в момент постановки диагноза протекали клинически асимптомно и были выявлены на основе данных МРТ [21]. Выживаемость пациентов с ПМЛ в случае постановки диагноза до проявления ее симптомов была выше по сравнению с пациентами, у которых диагностирована симптомно протекающая ПМЛ (95% vs 74%) [22].

Иммуносупрессивные препараты и риск ПМЛ

До эпидемии СПИД ПМЛ считалось редким осложнением у пациентов среднего и пожилого возраста с миелолифопролиферативными заболеваниями и туберкулезом [23].

В 1990-х гг. в связи с ростом ВИЧ-инфекции заболеваемость ПМЛ выросла в 5 раз и составила 0,5:100 000 человек в популяции [24]. Кроме того, проведенные исследования показали, что высокоактивная антиретровирусная терапия значительно снизила активность вируса ВИЧ, что нельзя сказать о JCV – частота ПМЛ существенно не изменилась и составляет 5% среди ВИЧ-инфицированных лиц [24].

Около 2005 г. началась «новая эра» ПМЛ – случаи заболевания у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, РС и после трансплантации органов, получающих лечение препаратами агрессивной иммуносупрессии (глюкокортикостероиды, пуриновые аналоги, алкилирующие соединения, моноклональные антитела). Заболеваемость ПМЛ у этих пациентов колеблется от 0,4 до 4 на 100 000 человек [25–27]. Описаны случаи развития ПМЛ у пациентов, страдающих системными аутоиммунными заболеваниями и получающих терапию ритуксимабом [28, 29].

Случаи ПМЛ описаны также у пациентов с РС, получающих некоторые виды терапии ПИТРС. На фоне терапии ПИТРС может наблюдаться ПМЛ у пациентов, получающих натализумаб, финголимод и диметилфумарат.

На 1 марта 2018 г. зарегистрировано 763 случая натализумаб-ассоциированной ПМЛ у больных РС; средняя частота ПМЛ у пациентов с РС, получающих терапию натализумабом, составляет 4,2 на 1000 пациентов [30].

На фоне лечения финголимодом описано 15 случаев ПМЛ, а среди пациентов, получающих диметилфумарат, – 5 случаев. Все указанные пациенты при этом не получали ранее терапию натализумабом [31].

Финголимод и натализумаб назначаются в качестве ПИТРС в случае неэффективности терапии препаратами так называемой «первой линии» (интерферон β-1b, интерферон β-1a, глатирамера ацетат, диметилфумарат, терифлуномид), а также могут быть назначены сразу при агрессивном и высокоактивном течении РС [32].

Диметилфумарат относят к пероральным препаратам «первой линии» ПИТРС. Он рекомендован пациентам с плохой переносимостью препаратов интерферонов-β или глатирамера ацетата, а также пациентам с недостаточным ответом на терапию ПИТРС «первой линии», но не удовлетворяющих по клиническим и радиологическим характеристикам болезни критериям для назначения «второй линии» препаратов ПИТРС [32].

Общими противопоказаниями к терапии диметилфумаратом, финголимодом и натализумабом являются активные злокачественные новообразования, за исключением базальноклеточного рака кожи, возраст моложе 18 лет и старше 65 лет, беременность и лактация, а также гиперчувствительность к данным препаратам или их компонентам. Кроме того, натализумаб противопоказан пациентам, имеющим повышенный риск развития оппортунистических инфекций, включая больных с поражениями иммунной системы, т.е. пациентам, получающим иммуносупрессанты, например, митоксантрон или циклофосфамид, ВИЧ-инфицированным и т.д.

Среди факторов риска ПМЛ у пациентов, получающих диметилфумарат, необходимо также отметить снижение числа лимфоцитов [33]. Абсолютным фактором риска ПМЛ является длительная (более 6 мес) лимфопения менее 500 клеток в 1 мкл, относительным фактором риска – лимфопения 500–800 клеток в 1 мкл. При выявлении длительной текущей лимфопении рекомендовано проведение МРТ головного мозга 1 раз в 6 мес, титр антител к JCV (AJCV) в этом случае неинформативен.

Стратификация риска ПМЛ при приеме натализумаба

С целью оценки риска развития ПМЛ у пациентов, получающих натализумаб, разработан и постоянно пересматривается протокол стратификации риска.

После сообщения о первых случаях развития ПМЛ на фоне терапии натализумабом были проведены наблюдательные программы, позволившие разработать алгоритм оптимизации риска ПМЛ у пациентов с РС. Алгоритм основан на 3 факторах: длительности терапии натализумабом, наличии и количестве AJCV и предшествующей иммуносупрессивной терапии [34].

В настоящее время приняты обновленные рекомендации Европейского медицинского агентства по стратификации риска ПМЛ у пациентов с РС, получающих терапию натализумабом [30] (табл. 1).

При отсутствии информации об AJCV у пациента рекомендовано пользоваться данными Европейского медицинского агентства 2016 г. В соответствии с ними при отсутствии предшествующей терапии иммуносупрессантами и неизвестном AJCV риск ПМЛ составляет при длительности терапии до 12 мес 0,1, 12–24 мес – 0,6, в течение 3-го года терапии – 2, 4-го – 4, 5-го – 5, 6-го – 6 [21].

Исходя из приведенных выше данных в настоящее время разработаны следующие клинические рекомендации по ведению пациентов с РС, получающих терапию натализумабом:

1. До начала терапии натализумабом необходимо определить AJCV, иммунный статус (число лимфоцитов), детально выяснить анамнез предшествующей терапии РС и ее сроки, в первую очередь факт применения иммуносупрессантов и других ПИТРС, выполнить МРТ головного мозга за 3 мес до начала терапии и оценить возможность проведения регулярной МРТ (1 раз в 3–6 мес).
2. При отсутствии AJCV в течение всего времени приема натализумаба рекомендовано проведение МРТ головного мозга с контрастом ежегодно и определение AJCV 1 раз в 6 мес для исключения сероконверсии.
3. У серопозитивных пациентов при отсутствии иммуносупрессии в анамнезе и сроках терапии натализумабом до 2 лет рекомендованная частота выполнения МРТ с контрастированием – 1 раз в год (титр антител в течение этого срока можно не определять).
4. Серопозитивным пациентам при отсутствии иммуносупрессии в анамнезе, получающим натализумаб более 2 лет, для определения частоты выполнения МРТ рекомендовано ориентироваться на AJCV. В случае низкого AJCV (0,9 и менее) МРТ выполняется 1 раз в год, а определение AJCV – 1 раз в 6 мес. При других значениях AJCV МРТ с контрастированием выполняется ежегодно, но МРТ по сокращенному протоколу, включающему режимы

Таблица 1. Стратификация риска ПМЛ у пациентов с РС, получающих терапию натализумабом [30]

Table 1. Stratification of PML risk in patients with natalizumab treatment [30]

Длительность терапии, мес / Duration of therapy, months	Нет приема иммуносупрессивной терапии в анамнезе / No history of immunosuppressive therapy			После иммуносупрессивной терапии / After immunosuppressive therapy
	AJCV≤0,9	AJCV 0,9–1,5	AJCV>1,5	
1–12	0,01 (0,00–0,004)	0,1 (0,0–0,2)	0,2 (0,0–0,5)	0,4
13–24	0,06 (0,00–0,16)	0,3 (0,0–0,6)	1,0 (0,3–1,7)	0,5
25–36	0,2 (0,0–0,4)	0,8 (0,1–1,6)	2,8 (1,5–4,1)	3,9
37–48	0,4 (0,0–1,1)	2,1 (0,2–4,0)	7,1 (4,6–9,5)	8,8
49–60	0,5 (0,0–1,3)	2,4 (0,2–4,7)	8,2 (5,0–11,3)	8,8
61–72	0,6 (0,0–1,6)	3,0 (0,2–5,9)	10,2 (5,7–14,7)	5,6

- T2, FLAIR и DWI, – 1 раз в 6 мес при AJCV < 1,5 и каждые 3 мес при AJCV > 1,5.
- Пациентам, ранее получавшим иммуносупрессанты при терапии более 2 лет, ежегодно выполняется МРТ с контрастированием, МРТ по сокращенному протоколу, включающему режимы T2, FLAIR и DWI, – каждые 6 мес при AJCV < 1,5 и каждые 3 мес при AJCV > 1,5.
 - При подозрении на ПМЛ после выполнения МРТ для ранней диагностики асимптомного течения рекомендуется определение ДНК JCV в цереброспинальной жидкости [21].

Таким образом, основными подходами по оптимизации риска развития ПМЛ является определение AJCV, а также мониторинг МРТ головного мозга. Кроме того, активно проводится поиск альтернативных биомаркеров, чувствительных к определению риска ПМЛ у разных категорий пациентов.

В недавнем исследовании [35] авторы предположили, что отношение CD4⁺/CD8⁺ Т-клеток может явиться биомаркером риска ПМЛ при лечении натализумабом. Обнаружена корреляция между титром AJCV, числом лейкоцитов и лимфоцитов [36]. Число лейкоцитов и лимфоцитов увеличивалось на фоне лечения натализумабом, в то время как уровень CD3⁺ и CD4⁺ снижался, а уровень CD8⁺ оставался без изменений. Отмечено, что отношение CD4⁺/CD8⁺ снижается в течение длительной (2 года и более) терапии натализумабом, а у пациентов с ПМЛ данное отношение увеличивается пропорционально титру AJCV. Таким образом, повышение отношения CD4⁺/CD8⁺ у пациентов, получающих натализумаб, может являться сигналом о повышенном риске развития ПМЛ [36].

Также возможным маркером риска ПМЛ является уровень антигена CD11a (α-цепь лимфоцитарного функционального антигена 1) на CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетках, снижение экспрессии которых через 2 года терапии натализумабом ассоциируется с повышением частоты дебюта ПМЛ [37].

В качестве предиктора ПМЛ активно рассматривается маркер CD62L (L-селектин) – молекула клеточной адгезии, присутствующая на мембранах Т-лимфоцитов. L-селектин играет важную роль в инициации каскада адгезии и роллинге лейкоцитов вдоль эндотелия сосудов [38]. При РС повышается уровень растворимых форм селектинов в крови и цереброспинальной жидкости. Недавно было показано, что при терапии натализумабом у пациентов снижается численность CD4⁺ Т-клеток, экспресси-

рующих L-селектин, по сравнению с пациентами с РС, не получающими терапию, и здоровыми добровольцами [39, 40]. Снижение уровня L-селектина на поверхности активированных Т-клеток препятствует их возвращению в периферические лимфатические узлы. Значительное снижение доли CD4⁺ Т-клеток, экспрессирующих CD62L, было ассоциировано с более высоким риском развития ПМЛ [39, 40]. В то же время результаты других исследований ставят под сомнение надежность применения L-селектина в качестве биомаркера ПМЛ [41]. Также в роли маркера рассматриваются субпопуляции клеток CD34⁺ и CD19⁺, в которых, по данным некоторых исследований, отмечается повышенная вирусная нагрузка JCV на фоне терапии натализумабом [19]. Однако ни один из вышеуказанных потенциальных биомаркеров еще не применяется в клинической практике.

Несмотря на то что большинство случаев ПМЛ зарегистрировано на фоне терапии натализумабом, есть сообщения о развитии ПМЛ у пациентов с РС спустя месяц и более после прекращения лечения. Так, из 566 подтвержденных случаев ПМЛ по состоянию на середину 2015 г., данные о сроке ее начала известны для 555 случаев (98%). При этом 13% из них развились более чем через 4 нед после последней инфузии препарата [21]. Известно, что ПМЛ может развиться после прекращения терапии натализумабом без признаков ее наличия на момент отмены терапии. В связи с этим обычно рекомендуется продолженный мониторинг состояния пациента в течение 6 мес после отмены препарата, при этом целесообразно информировать пациента о возможных рисках и проводить МРТ с контрастированием при необходимости в течение 6 мес после прекращения терапии натализумабом.

В начале 2018 г. в Перми был зафиксирован первый случай развития ПМЛ в России у пациента с РС, получающего лечение натализумабом [42]. Исход данного случая оказался летальным, что было связано с рядом факторов, в первую очередь, с недостаточной информированностью пациента и его семьи о рисках побочных эффектов на фоне получаемых препаратов и низкой приверженностью пациента соблюдению врачебных рекомендаций. Описанные выше особенности развития ПМЛ и анализ указанного случая [42] демонстрирует необходимость строгого выполнения рекомендаций Европейского медицинского агентства по оптимизации риска ПМЛ.

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

Список литературы/References

- Zavalishin I.A., Zakharova M.N. [Multiple sclerosis: results and perspectives of the study]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 1982; 82(2): 161–167. (In Russ.)
- Zavalishin I.A., Zakharova M.N., Zhuchenko T.D., Peresedova A.V. [Etiology and pathogenesis of multiple sclerosis]. In: Zavalishin I.A., Golovkin V.I. (eds.) *Rasseyannyy skleros. Izbrannye voprosy teorii i praktiki* [Multiple Sclerosis. Selected issues of theory and practice]. Moscow: Ministry of Health of Russia, Research center of neurology, RAMS, 2000: 537–579. (In Russ.)
- Bisaga G.N., Kovalenko A.V., Isayeva G.E. et al. [The use of mesenchymal stem cells in optic atrophy in patients with multiple sclerosis: a pilot study]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2017; 11(2): 26–31. (In Russ.)
- Ryabtseva M.S., Negudova N.P., Batuashvili T.A., Simutenko L.V. [Experimental evaluation of bioequivalence of original and reproduced peptide preparations in multiple sclerosis]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(2): 39–44. (In Russ.)
- Votintseva M.V., Petrov A.M., Stolyarov I.D. [Drugs based on monoclonal antibodies: the present and the future in the treatment of multiple sclerosis (based on the materials of the 32nd Congress of the European Committee for the Treatment and Research of Multiple Sclerosis –ECTRIMS)]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2017; 11(2): 83–88. (In Russ.)
- Zakharova M.N., Logunov D.Yu., Kochergin I.A., Bakulin I.S. [Endogenous retroviruses: from basic research to etiotropic therapy for multiple sclerosis]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2015; 9(4): 49–53. (In Russ.)
- Zakharova M.N. Lipid myelin. In: Multiple sclerosis. Selected questions of theory and practice. In: Zavalishin I.A., Golovkin V.I. (eds.) *Rasseyannyy skleros. Izbrannye voprosy teorii i praktiki* [Multiple Sclerosis. Selected issues of theory and practice]. Moscow: Ministry of Health of Russia, Research center of neurology, RAMS, 2000: 69–96. (In Russ.)
- Boyko A.N., Lash N.Yu., Sharanova S.N. et al. A comparative placebo-controlled clinical trial of the efficacy and safety of glatiramer acetate 20 mg in

- patients with relapsing multiple sclerosis: the results of the first year of follow-up. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2016; 10(2): 61–62. (In Russ.)
9. Korzhova Yu.E., Vorobyova A.A., Ivanova M.V. et al. A comparison of the efficacy of natalizumab or fingolimod as second-line drugs in patients with multiple sclerosis. *Medica mente. Lechim s usom* 2016; (1): 63–66. (In Russ.)
10. Hallervorden J. Eigenartige und nicht rubrizierbare prozesse. In: Bumke O. (ed.) *Handbuch der Geisteskrankheiten, Die Anatomie der Phychosen*. Berlin: Springer; 1930; 2: 1063–1107.
11. Astrom K.E., Mancell E.L., Richardson E.P.J. Progressive multifocal encephalopathy: A hitherto unrecognized complication of chronic lymphocytic leukemia and lymphoma. *Brain* 1958; 81: 99–111. PMID: 13523006.
12. ZuRhein G.M., Chou S.M. Particles resembling papova-virus in human cerebral demyelinating disease. *Science* 1965; 148: 1477–1479. PMID: 14301897.
13. ZuRhein G.M. Association of papova-virions with a human demyelination disease (progressive multifocal leukoencephalopathy). *Prog Med Virol* 1969; 11: 185–248. PMID: 4906870.
14. Padgett B.L., Walker D.L., ZuRhein G.M. et al. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1971; 1: 1257–1260. PMID: 4104715.
15. Frisque R.J., Bream G.L., Cannella M.T. Human polyomavirus JC virus genome. *J Virol* 1984; 51: 458–469. PMID: 6086957.
16. Gardner S.D., Feild A.M., Colleman D.V., Hulme B. New human papovavirus (BK) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1971. 1: 1253–1257. PMID: 4104714.
17. Knowles W.A. Discovery and epidemiology of the human polyomavirus BK virus (BKV) and JC virus (JCV). *Adv Exp Med Biol* 2006; 577: 19–45. DOI: 10.1007/0-387-32957-9_2. PMID: 16626025.
18. Reid C.E., Li H., Sur G. et al. Sequencing and analysis of JC virus DNA from natalizumab-treated PML patients. *J Infect Dis* 2011; 204: 237–244. DOI: 10.1093/infdis/jir256. PMID: 21673034.
19. Warnke C., Adams O., Kieseier B. Relevance of CD34+ cells as a reservoir for JC virus in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2014; 71: 1192. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.1858. PMID: 25200546.
20. Zakharova M.N. [Progressive multifocal leukoencephalopathy (literature review)]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2012; 112(9-2): 29–33. (In Russ.)
21. Physician Information and Management Guidelines for Multiple Sclerosis patients on TYSABRI Therapy. European Medicines Agency. 2016. <https://www.medicines.org.uk/emc/mmm/1199/Document>
22. Carrillo-Infante C., Richman S., Yu B. et al. Functional and survival outcomes of asymptomatic progressive multifocal leukoencephalopathy in natalizumab-treated multiple sclerosis patients: 2015 update. *ECTRIMS Online Library* 2016; EP1528.
23. Power C., Gladden J.G., Halliday W. et al. AIDS- and non-AIDS-related PML association with distinct p53 polymorphism. *Neurology* 2000; 54: 743–746. PMID: 10680816.
24. Antinori A., Ammassari A., Giancola M.L. et al. Epidemiology and prognosis of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in the HAART era. *J Neurovirol* 2001; 7: 323–328. DOI: 10.1080/13550280152537184. PMID: 11517411.
25. Garcia-Suarez J., de Miguel D., Krsnik I. et al. Changes in the natural history of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-negative lymphoproliferative disorders: impact of novel therapies. *Am J Hematol* 2005; 80: 271–281. DOI: 10.1002/ajh.20492. PMID: 16315252.
26. Clavel G., Moulignier A., Semerano L. Progressive multifocal leukoencephalopathy and rheumatoid arthritis treatments. *Joint Bone Spine*. 2017; 84: 671–675. DOI: 10.1016/j.jbspin.2017.03.002. PMID: 28323224.
27. Molloy E.S., Calabrese L.H. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3761–3765. DOI: 10.1002/art.24966. PMID: 19950261.
28. Asztely F., Gilland E., Wattjes M.P., Lycke J. Rituximab treatment did not aggravate ongoing progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2015; 353: 155–157. DOI: 10.1016/j.jns.2015.04.010. PMID: 25908254.
29. Carson K.R., Evens A.M., Richey E.A. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports Project. *Blood* 2009; 113: 4834–4840. DOI: 10.1182/blood-2008-10-186999. PMID: 19264918.
30. Ho P.R., Koendgen H., Campbell N. et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol* 2017; 16: 925–933. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30282-X. PMID: 28969984.
31. Mills E.A., Mao-Draayer Y. Understanding progressive multifocal leukoencephalopathy risk in multiple sclerosis patients treated with immunomodulatory therapies: a bird's eye view. *Front Immunol* 2018; 9: 138. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00138. PMID: 29456537.
32. Gusev E.I., Gekht A.B. (eds.). *Vserossiyskoye obshchestvo nevrologov. Klinicheskiye rekomendatsii. Rasseyannyy skleroz [Russian Society of Neurologists. Clinical recommendations. Multiple sclerosis]*. Moscow: Ministry of Health of Russia, 2018. 129 p. (In Russ.)
33. Motte J., Kneiphof J., Straßburger-Krogias K. et al. Detection of JC virus archetype in cerebrospinal fluid in a MS patient with dimethylfumarate treatment without lymphopenia or signs of PML. *J Neurol* 2018; 265: 1880–1882. DOI: 10.1007/s00415-018-8931-7. PMID: 29948248.
34. Bloomgren G., Richman S., Hotermans C. et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 1870–1880. DOI: 10.1056/NEJMoa1107829. PMID: 22591293.
35. Carotenuto A., Scalia G., Ausiello F. et al. CD4/CD8 ratio during natalizumab treatment in multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 2017; 309: 47–50. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.05.006. PMID: 28601287.
36. Iannetta M., Zingaropoli M.A., Bellizzi A. et al. Natalizumab affects T-cell phenotype in multiple sclerosis: implications for JCV reactivation. *PLoS One* 2016; 11: e0160277. DOI: 10.1371/journal.pone.0160277. PMID: 27486658.
37. Jilek S., Mathias A., Canales M. et al. Natalizumab treatment alters the expression of T-cell trafficking marker LFA-1 α -chain (CD11a) in MS patients. *Mult Scler* 2014; 20: 837–842. DOI: 10.1177/1352458513513208. PMID: 24258149.
38. Savage N.D., Harris S.H., Rossi A.G. et al. Inhibition of TCR-mediated shedding of L-selectin (CD62L) on human and mouse CD4+ T cells by metalloproteinase inhibition: analysis of the regulation of Th1/Th2 function. *Eur J Immunol* 2002; 32: 2905–2914. DOI: 10.1002/1521-4141(200210)32:10<2905::AID-IMMU2905>3.0.CO;2-6. PMID: 12355444.
39. Basnyat P., Hagman S., Kolasa M. et al. Association between soluble L-selectin and anti-JCV antibodies in natalizumab-treated relapsing-remitting MS patients. *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4: 334–338. DOI: 10.1016/j.msard.2015.06.008. PMID: 26195052.
40. Schwab N., Schneider-Hohendorf T., Posevitz V. et al. L-selectin is a possible biomarker for individual PML risk in natalizumab-treated MS patients. *Neurology* 2013; 81: 865–871. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a351fb. PMID: 23925765.
41. Lieberman L.A., Zeng W., Singh C. et al. CD62L is not a reliable biomarker for predicting PML risk in natalizumab-treated R-MS patients. *Neurology* 2016; 86: 375–381. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002314. PMID: 26718566.
42. Zakharova M.N., Lysogorskaia E.V., Trushnikova T.N., Zhelmin A.V. [The case of development of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with multiple sclerosis on the background of taking natalizumab]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2018; 8(2): 106–108. (In Russ.)

Поступила/Received 23.05.2018
Принята в печать/Accepted 31.08.2018

Со списком литературы на русском языке можно ознакомиться на сайте журнала.

Информация об авторах: Захарова Мария Николаевна – д.м.н., рук. 6-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Лысогорская Елена Владимировна – к.м.н., н.с. 6-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Иванова Мария Васильевна – к.м.н., н.с. 6-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Кочергин И.А. – асп. 6-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Коржова Юлия Евгеньевна – м.н.с. научно-консультативного отд. с лабораторией нейроурологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Marya N. Zakharova, D. Sci. (Med.), Head of the 6th Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Elena V. Lysogorskaia, PhD (Med.), researcher, 6th Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Marya V. Ivanova, PhD (Med.), researcher, 6th Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Ivan V. Kochergin, PhD student, 6th Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Yulia E. Korzhova, research associate, 6th Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Болевой синдром при дегенеративно-дистрофических изменениях позвоночника

А.О. Гуша, Е.В. Герасимова, Е.Н. Полторако

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Хроническая боль в спине занимает первое место по инвалидизации. В подавляющем большинстве случаев не удается определить источник болевого синдрома, и такая боль классифицируется как неспецифическая боль в спине. Основой для формирования болевого синдрома при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника могут быть различные структуры: межпозвоночный диск, суставы, связки, мышцы, что требует определения источника боли перед началом лечения. Кроме того, требуется определение вида боли: ноцицептивная или нейропатическая. Существуют несколько подходов к лечению болевого синдрома: реабилитация, лекарственная терапия, интервенционные методы и оперативное лечение. В обзоре рассмотрены современные взгляды на возможные источники хронической боли в спине, медикаментозные и немедикаментозные методы ее лечения.

Ключевые слова: боль в спине, классификация, механизмы, лечение.

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: salyagina@list.ru. Герасимова Е.В.

Для цитирования: Гуша А.О., Герасимова Е.В., Полторако Е.Н. Болевой синдром при дегенеративно-дистрофических изменениях позвоночника. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(4): 67–75.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.10

Pain syndrome in degenerative spine conditions

Artem O. Gushcha, Elizaveta V. Gerasimova, Ekaterina N. Poltorako

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Low back pain is the leading cause of disability, ahead of such socially important diseases such as HIV infection, tuberculosis, and lung cancer. The pain syndrome in degenerative spine conditions may originate from different damaged structures, such as intervertebral disc, joints, ligaments, and muscles, that requires detailed examination before the beginning of treatment. Furthermore, pain should be classified as being either nociceptive or neuropathic. There are several approaches to treatment of low back pain: physical therapy, pharmacological and interventional treatment, and surgery. The present paper summarizes modern views on possible sources of low back pain related to degenerative spine conditions, as well as existing therapeutic options.

Keywords: low back pain, classification, mechanisms, management.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80. Research Center of Neurology. E-mail: salyagina@list.ru. Gerasimova E.V.

For citation: Gushcha A.O., Gerasimova E.V., Poltorako E.N. [Pain syndrome in degenerative spine conditions]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(4): 67–75. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.10

Введение

Дегенеративно-дистрофические поражения позвоночника (ДДПП) чаще всего проявляются болью в нижней части спины. Характерны распространенные болевые ощущения, мышечное напряжение и спазм, локализованные от нижнего края реберной дуги до ягодичных складок, в сочетании с корешковой болью и без нее [1]. Согласно исследованию груза заболеваний от 2010 г. (The Global Burden of Disease Study) [2], хроническая боль в спине занимает первое место по инвалидности, опережая такие социально значимые заболевания, как ВИЧ-инфекция, туберкулез, рак легких. К специфическим патологиям, ассоциированным с болью в спине (до 9% случаев), относят переломы позвонков, опухоли, инфекцию, системные заболевания [3]. В подавляющем большинстве случаев не удается опреде-

лить источник болевого синдрома (БС), и такая боль классифицируется как неспецифическая боль в спине [4].

Классификация и патофизиология

В зависимости от временных рамок боль разделяют на острую (до 4 нед), подострую (4–12 нед) и хроническую (более 12 нед). БС может быть вызван как ноцицептивным стимулом, так и нейропатическим механизмом [5]. Ноцицептивная боль – это ощущение, вызванное прямым действием на ткань, достаточно интенсивным для ее повреждения (включая воспалительные реакции). Роль воспаления при ДДПП двойственна [6]. С одной стороны, оно необходимо для заживления и восстановления функции пораженных тканей, с другой – это механизм дальнейшего повреждения. Нейропатический БС, напротив, не связан

с повреждением ткани и не имеет защитного механизма. По данным разных авторов, нейропатический БС присутствует у 40–55% пациентов с болью в спине [7, 8]. Причинами его является поражение ноцицептивных структур непосредственно в дегенерированном межпозвоночном диске (МПД) или, чаще, в результате компрессии нервного корешка [5, 9]. Изначально это приводит к развитию очагов эктопической патологической импульсации, периферической сенситизации. Позднее развивается центральная сенситизация – повышение чувствительности и избыточная активность нейронов заднего рога. Симптоматически нейропатический БС характеризуется «прострелами», иррадиацией боли по соответствующему дерматому, жгучими болями, тогда как ноцицептивный БС проявляется локальными ноющими, тянущими, пульсирующими болями в пояснично-крестцовой области без иррадиации [9].

С точки зрения локализации и причинных факторов различают следующие виды боли в пояснице: рефлекторная, корешковая и осевая, или механическая. Несмотря на существующие классификации, сохраняются расхождения в определении таких терминов, как отраженная боль, радикулярная боль и радикулопатия [10]. Отраженная боль продуцируется стимуляцией нервных окончаний диска, фасеточных суставов, мягких тканей. Возможный механизм ее возникновения – конвергенция ноцицептивных афферентов в нейронах второго порядка в спинном мозге. Как правило, отраженная боль воспринимается в регионах с близкой сегментарной иннервацией. Боль характеризуется как тупая, ноющая, иногда как давящая, пациент испытывает трудности в определении четкой локализации болевых ощущений. Значимо, что боль не распределяется по дерматому, хотя может распространяться до ступней.

БС может быть вызван самим пораженным МПД. Дискогенная боль в спине существует, по разным данным, у 26–42% пациентов с болями в пояснице [11, 12]. Изменения метаболизма МПД приводят к деградации его матрицы [13] и запускают воспалительный каскад, который является решающим фактором в возникновении БС. Основными симптомами дискогенной боли являются преобладание болей в пояснице, усиление боли при наклоне вперед, сидении, некорешковая боль по передней поверхности бедра.

Фасеточным БС называют дисфункцию межпозвоночных суставов и остеоартрит. Клинически он проявляется преобладающей болью в спине, облегчением боли во время движения и ухудшением в покое, усилением во время разгибания и ротации, некорешковой болью по задней поверхности бедра (в ягодицах, паху) [14]. Распространенность фасеточной боли – около 15% случаев болей в пояснице [15]. Остеоартроз фасеточных суставов встречается у людей старше 60 лет [16]. Наиболее часто вовлеченными оказываются соединения L4–L5 и L5–S1. Возможно, изменения суставов являются вторичными по отношению к дегенерации МПД [17], и БС имеет сочетанный характер.

Помимо костно-хрящевых структур источником БС могут быть мягкие ткани. Согласно М. Solomonow и соавт. [18], длительная статическая или стереотипная динамическая нагрузка вызывает микроповреждения мышц, связок, капсул суставов, МПД, а продукты дегенерации модулируют воспалительные реакции и, как следствие, боль. Дополнительно в ответ на болевой стимул развивается рефлекторный мышечный спазм, физиологически обеспечивающий защитную иммобилизацию пораженного сегмента [19].

При этом сам мышечный спазм является болезненным и вызывает усиление боли, таким образом формируется порочный круг спазм–боль–спазм.

Корешковый БС возникает при компрессии чувствительного корешка, значимую роль в возникновении боли играет воспаление [9]. Фрагменты МПД, подвергнутого дегенерации, продуцируют воспалительные медиаторы, являющиеся ноцицепторными веществами [20]. С током крови они могут попадать в околокорешковую область, вызывая воспаление, отек и, как следствие, радикулярный БС [21]. В отличие от отраженной боли корешковая всегда распределяется по конкретному дерматому.

Под термином «радикулопатия» понимается отдельное состояние, возникающее при блоке распространения возбуждения по корешку или спинномозговому нерву [10] и проявляющееся уменьшением чувствительности и мышечной слабости в соответствующих дерматомах и миотомах. Часто радикулопатия сочетается с корешковым БС, но может существовать и независимо от него. Частота встречаемости радикулопатии – примерно 4% у женщин и 5% у мужчин [22]. Наиболее частыми причинами являются диско-радикулярный конфликт и стеноз позвоночного канала (СПК) [23].

Механическая боль в пояснице может быть вызвана спинальной нестабильностью. При этом состоянии БС вызван двигательной активностью, усиливается при резких движениях, вставании из положения сидя и уменьшается или исчезает во время отдыха, боль при этом обычно не иррадирует ниже ягодиц [24].

Характерным синдромом СПК является нейрогенная (каудогенная) перемежающаяся хромота [25]. Ее характерными признаками являются боль в спине, распространяющаяся по передней или задней поверхности бедер/голеней и возникающая при ходьбе, а также парестезии в ногах, связанные с положением тела (разгибание, длительное нахождение в вертикальном положении). Факторы, уменьшающие боль, – это положение сидя, лежания, при сгибании (таким образом видно отличие от дискогенной боли, при которой в положении стоя и при сгибании боль усиливается). Другими признаками СПК служат расстройства функции тазовых органов. В редких случаях СПК постепенно может развиться клиническая картина синдрома конского хвоста.

Миофасциальный синдром представлен у 30% популяции и является наиболее часто встречаемой причиной боли [26]. Клиническими проявлениями являются локальная напряженность мышц, наличие в них уплотнений – триггерных точек, пальпация которых весьма болезненна, наличие отраженной боли в пределах склеротома, ограниченные движения [27]. Фибромиалгия – скелетно-мышечное заболевание, патогенез которого не до конца ясен. Более 75% пациентов – женщины в возрасте 30–60 лет [28]. При осмотре мышц можно найти уплотненные триггерные точки, однако, в отличие от миофасциального синдрома, фибромиалгия является более распространенной и сочетается с неспецифическими симптомами – усталостью, эмоциональной лабильностью, забывчивостью и пр. [29].

Диагностика

В диагностике данной патологии основное значение имеет магнитно-резонансная томография (МРТ), однако существуют большие разногласия по поводу использования ру-

тинных МР-исследований. Так, европейское и американское руководства по хронической неспецифической боли в спине [1, 30] предлагают использовать лучевую диагностику только при наличии радикулопатии, подозрений на серьезную патологию и перед хирургическим вмешательством. Рутинные исследования не имеют смысла с точки зрения консервативной терапии [31] и не могут предсказать исход заболевания [32]. Кроме того, у людей без болей в пояснице выявляется большой процент случайных МР-находок, связанных с ДДПП [32, 33]. Для выявления признаков нестабильности пациентам рекомендовано выполнение обзорной спондилографии с функциональными пробами (максимальным сгибанием и разгибанием).

Среди специфических причин боли в спине ведущее место занимают переломы позвонков [4], несмотря на то, что только около 25–30% всех переломов проявляют себя клинически [34]. Остеопороз остается главной причиной переломов [35], и своевременная диагностика этого состояния крайне важна. По имеющейся статистике, около 8,9 млн переломов в год происходит на фоне остеопороза. Данному заболеванию больше подвержены женщины, причем частота его встречаемости зависит от возраста [36]: после 60 лет заболеванию подвержены около 10% женщин, а после 70 лет – 25%. У более молодых лиц важным фактором риска вторичного остеопороза может быть глюкокортикоидная терапия [37].

Лечение

Основными задачами лечения больных являются обеспечение условий для проведения полноценного курса реабилитации и лечебных мероприятий, купирование болей, предупреждение хронизации БС и профилактики рецидива обострений. Критериями эффективного лечения является не полное исчезновение боли, а ее снижение на 50% от исходного уровня. Специалист часто имеет дело уже со сформировавшимся хроническим БС, т.к. острый эпизод боли имеет самоограничивающееся течение, и такие пациенты редко посещают врачей [38].

Существуют общепринятые методы лечения:

- немедикаментозная терапия (физиотерапевтические мероприятия и т.д.);
- медикаментозная терапия;
- специальные инъекционные методы;
- хирургическое лечение.

Немедикаментозная терапия

Средством первой линии для лечения хронического БС в спине является лечебная физкультура [1, 30]. Выбор конкретного комплекса должен основываться на предпочтении пациента, условиях жизни, его физической форме [39]. При обострении заболевания очень важно дать пациентам указание продолжить обычную физическую активность. Постельный режим не оказывает эффекта или задерживает выздоровление и не должен быть частью лечения [1, 30]. Мануальная терапия, массаж могут использоваться для лечения хронической боли самостоятельно или в сочетании с лечебной физкультурой [1, 30, 39]. Методы физиотерапии, такие как интерференционный ток [40], лазеро- [41], магнитотерапия [42], ультразвуковые методики [43] и др., имеют низкую эффективность. База доказательств для применения местного согревания или охлаждения ограничена, необходимы новые, более убедительные

рандомизированные исследования [44]. Существует также большое число других немедикаментозных методик лечения, подробное описание которых лежит за пределами данной публикации.

Медикаментозная терапия

Наиболее часто пациентам рекомендуются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [45]. Большинство НПВС обладает сопоставимым эффектом, однако применение ингибиторов циклооксигеназы-2 связано с меньшим риском возникновения осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Назначение НПВС является чисто симптоматическим и подходит для краткосрочного облегчения БС. В острой фазе препараты используются для поддержки немедикаментозных методов лечения, чтобы пациент как можно скорее вернулся к обычному уровню активности. При лечении хронической боли НПВС могут применяться коротким курсом при обострении состояния, а также в составе комплексной терапии, когда, несмотря на проводимое лечение, у пациента сохраняются функциональные нарушения [39, 46]. В руководствах по лечению БС в спине наиболее часто обсуждаются такие препараты, как парацетамол, флупиртин (сдерживает нарастание нейронального ответа на повторные болевые стимулы, что предотвращает усиление боли и переход ее в хроническую форму, а также обладает миорелаксирующим эффектом), трамадол [47–49]. Опиоидные препараты могут применяться при неэффективности стандартных обезболивающих средств для купирования острой боли [39]. Опиоиды также могут быть полезны в лечении хронического БС [50, 51], в таком случае они должны применяться в течение 4–12 нед [39]. Однако исследования последних лет показали, что результат лечения опиоидами не отличается от терапии неопиоидными препаратами при их длительном употреблении [52, 53]. При назначении опиоидных болеутоляющих средств предпочтение должно отдаваться трамадолу, который практически не вызывает привыкания и лекарственной зависимости и применяется изолированно или в комбинации с НПВС [54, 55].

Если боль предположительно возникает в связи с локальным спазмом мышц, то пациенту могут быть назначены мышечные релаксанты: баклофен, бензодиазепины и небензодиазепиновые препараты (tizанидин, толперизон). Несмотря на большое число исследований, в том числе двойных слепых плацебо-контролируемых, данные об эффекте баклофена при боли в спине остаются разноречивыми [56–59]. Толперизон показал отчетливые положительные результаты в лечении острого и хронического мышечного БС [60, 61]. Тизанидин может уменьшить потребности в анальгетических препаратах и быть полезен в лечении острого БС при ДДПП [62]. Исследования на животных [63, 64] продемонстрировали, что тизанидин оказывает угнетение проведения возбуждения по ноцицептивным А- и С-волокам, что может объяснить дополнительное обезболивающее свойство препарата, не связанное с расслаблением мышц. Комбинации тизанидина с НПВС оказывают лучший клинический эффект, чем применение только НПВС [65, 66]. Применение бензодиазепинов в терапии БС является спорным [67, 68]. Кохрановский обзор сравнения эффективности мышечных релаксантов разных групп [69] не показал преимуществ какой-либо из них. Таким образом, они могут рассматриваться лишь как препараты второй линии [69].

Антидепрессанты часто используются в качестве вспомогательных веществ при лечении различных хронических БС. Их действие основано на ингибировании обратного захвата серотонина и норадреналина, благодаря чему, вероятно, происходит модуляция болевых ощущений. Кроме того, уменьшение выраженности тревоги, депрессии, нормализация сна могут изменить и уменьшить восприятие БС. Трициклические антидепрессанты (амитриптилин и др.) обладают четкой анальгетической эффективностью при ряде хронических БС [70, 71], но характеризуются множеством побочных эффектов. Более безопасны ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин, дулоксетин и др.) [72]. В ряде исследований последних лет дулоксетин показал клиническую эффективность и хорошую переносимость по сравнению с плацебо при лечении нейропатического БС [73] и боли в нижней части спины [74, 75]. Венлафаксин по химической структуре, действию и метаболизму напоминает анальгетический препарат трамадол [76], что делает возможным его назначение для долгосрочной (более 12 нед) терапии хронического БС любой этиологии [77]. Для селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, сертралин) требуется дальнейшее изучение их эффективности [78].

Габапентин и прегабалин – противосудорожные препараты, являющиеся структурными аналогами гамма-аминомасляной кислоты. Они традиционно применяются у пациентов с хроническими нейропатическими болями и официально одобрены для лечения диабетической нейропатии и постгерпетической невралгии. Поскольку нейропатический компонент присутствует у пациентов с корешковым БС, антиконвульсанты широко применяются и при радикулярной боли. Однако исследование начала 2000-х гг. показали неэффективность габапентина при лечении дорсопатии [79] и низкую эффективность в терапии боли в спине, сочетающейся с корешковой симптоматикой [80]. В более поздних исследованиях габапентин не показал значимого уменьшения БС в спине при наличии радикулопатии и без таковой [81]. Данные об эффективности прегабалина также пока неоднозначны [82, 83].

Интервенционные методы лечения

Интервенционные методы лечения (локальные инъекции и денервационные методики) занимают важное место при лечении хронического БС в спине. Скелетно-мышечные инъекции обычно включают комбинацию из локального местного анестетика, обеспечивающего быстрое обезболивание (подтверждение источника боли) и глюкокортикостероидного препарата, обеспечивающего продолжение анестезии. Инъекции можно делать в любую структуру: мышцы, суставы, корешок, эпидуральное пространство, МПД.

Внутримышечные инъекции являются наиболее распространенным вмешательством. Общепринятой практикой является введение препаратов в наиболее болезненную мышцу. В большинстве случаев такая манипуляция приносит облегчение [84]. Это, по-видимому, влияет на разрыв «порочного круга» [19]. Однако сами инъекции не могут обеспечивать долгосрочный эффект, и данный метод нужно сочетать с другими способами лечения [84].

Внутридисковая инъекция кортикостероидов может использоваться как диагностическая процедура для определения дискогенной боли. Основание для обезболивающего

эффекта – уменьшение воспалительных процессов в МПД [85]. Ряд работ [86, 87] опроверг эффективность внутрисуставных инъекций, не показав их клиническую значимость в сравнении с плацебо. Однако в нейровизуализационных исследованиях [88, 89], где пациенты перед введением кортикостероидов были разделены на группы, исходя из изменений замыкательных пластинок позвонков (изменения по типу Модик), показана различная эффективность методики в зависимости от характера выявляемых изменений. Таким образом, требуется более тщательный отбор пациентов перед вмешательством. Частота развития побочных эффектов, таких как дисцит и другие воспалительные реакции, остается неясной, в связи с чем европейское и американское руководства не рекомендуют эту процедуру [1, 30].

Эпидуральные инъекции локальных анестетиков и/или кортикостероидных препаратов – частый диагностический и лечебный метод у пациентов с корешковым БС [21, 90], обусловленным грыжей МПД и СПК [21]. Введение глюкокортикостероидов как сильных противовоспалительных агентов снижает синтез воспалительных медиаторов и уменьшает боль [90]. Существует несколько способов введения препаратов в эпидуральное пространство: трансфораминальный, трансламинарный и каудальный (сакральный). Предпочтительным является трансфораминальная инъекция [90], т.к. лекарственное средство доставляется непосредственно в область рядом с корешком. Другие доступы могут быть использованы, когда трансфораминальная блокада невыполнима из-за анатомических особенностей или при многоуровневом, двустороннем радикулярном синдроме. Каудальная блокада также используется у пациентов с хронической болью в пояснице и ассоциированной с ней дегенерацией МПД [91, 92]. Преимуществом трансламинарной и каудальной инъекций является возможность выполнения «вслепую» [84], однако все виды подобных вмешательств должны выполняться под ультразвуковой или рентген-навигацией [21, 90]. Эпидуральное введение кортикостероидных препаратов пациенту целесообразно, когда консервативная терапия оказалась неэффективной, а проведение хирургического вмешательства невозможно [90]. Эпидуральная блокада носит временный эффект (<4 нед) и возможна для облегчения БС [21, 84, 90]. Систематический анализ J. MacVicar и соавт. [93] показал, что 60% пациентов отмечали 50% уменьшение радикулярной боли в течение периода от 1 до 2 мес и только 40% – в течение одного года. Эффективность эпидуральных инъекций не доказана у пациентов с неспецифической болью в спине без изменений МПД [21, 90]. Осложнения данной процедуры редки [21]: возможны постпункционный синдром, нейротоксический эффект от попадания препарата в субдуральное пространство, инфекционные осложнения. Редким, но серьезным неблагоприятным эффектом является спинальный инсульт [94], вызванный травмой артерии Адамкевича при трансфораминальном доступе.

Стероидные противовоспалительные препараты также могут вводиться в фасеточный сустав или рядом с иннервируемым им нервом. Инъекции действующего вещества в сустав или около медиальной ветви могут рассматриваться как две равные по эффекту процедуры [95, 96]. Блок медиальной части задней ветви спинномозгового нерва, однако, чаще рассматривается как диагностическая процедура, выполняемая для верификации источника боли. Мало данных об эффективности данного вмешательства в лечении пациентов [97, 98]. Сравнение эффективности блокады фасеточного сустава стероидами с введением пре-

парата-плацебо показало отсутствие статистически значимых различий [99–101]. Инъекции, выполненные под ультразвуковым или рентген-контролем [102–104], более эффективны, что может говорить о недостатке лечебного действия, если лекарственное средство не доставлено прямо к цели. Однако любая положительная динамика от вмешательства временная. Инъекции глюкокортикостероидов в область сустава могут рассматриваться в качестве терапии первой линии [105] в лечении фасеточного БС. Данный вид вмешательства должен использоваться в качестве диагностической процедуры перед выполнением радиочастотной абляции фасеточного сустава [106]. Диагностический блок должен быть выполнен дважды для исключения ложноположительных результатов. Суть радиочастотной абляции состоит в разрушении чувствительного нервного волокна и, таким образом, уменьшении БС. Эффективность радиочастотной денервации хорошо изучена и установлена. Этот метод показал себя эффективным как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе [107].

Интракостальное введение лекарственных средств для уменьшения БС применяется в онкологии (морфин, зиклонотид), а также при лечении спастического синдрома (баклофен) [108–110]. В целом интракостальные анальгетики могут помочь у пациентов с синдромом неудачно оперированного позвоночника и при неспецифической боли в спине, но в связи с отсутствием доказательств надлежащего качества в настоящее время данная процедура не рекомендована [84].

Малоинвазивная хирургия МПД

В случае дискогенной боли возможен ряд малоинвазивных вмешательств: внутрисквадровая электротермальная терапия и нуклеопластика. Внутрисквадровая электротермальная терапия – введение электрода в фиброзное кольцо с последующим его нагреванием до 70°C. Механизм действия основан на разрушении ноцицептивных нервных волокон, иннервирующих диск, а также на изменении конформации коллагена, в результате чего он «сжимается» и происходит ретракция МПД. Рандомизированные клинические исследования [111, 112] не выявили отличий от плацебо-процедуры, что может быть связано с необходимостью более тщательной селекции больных [112]. Нуклеопластика – метод, предложенный S. Nijikata в 1975 г. как альтернатива открытой дискэтомии. В отличие от предыдущего метода устройство вводится непосредственно в пульпозное ядро, механизм действия основан на удалении его жидких компонентов. Вмешательство позволяет уменьшить давление внутри МПД и, следовательно, раздражение фиброзного кольца, содержащего болевые рецепторы. Кроме того, возможна ретракция диска, что позволяет уменьшить его давление на корешок. Существуют различные варианты нуклеопластики: радиочастотная, механическая, лазерная, холодноплазменная, хемонуклеозис. Радиочастотная термокоагуляция основана на действии переменного электромагнитного поля. Рандомизированные исследования не показали большего клинического эффекта по сравнению с безвредным воздействием [113]. Автоматизированные устройства для механической нуклеопластики представляют собой режущий и всасывающий зонд с использованием воздуха или воды под давлением либо спиралевидные устройства, удаляющие часть ядра во время процедуры. Доказательства долгосрочной эффективности вмешательства строятся на нерандомизированных клинических исследованиях с небольшим числом пациентов [114–117], что требует дальнейшего изучения вопроса [1].

Исследования, касающиеся лазерной нуклеопластики, также малочисленны, клинический эффект оперативного вмешательства сравним с механической процедурой [118]. В последнее время наиболее популярна холодноплазменная нуклеопластика или коабляция. Проспективные исследования показали выраженное снижение БС в спине, сохраняющееся через год [119], два [120] и более лет [121] после процедуры. Существует теория, что применение холодной плазмы может вызвать снижение активности фосфолипазы А2 и привести к уменьшению воспалительных реакций [122]. Пока применение нуклеопластики весьма ограничено; метод не дает положительного эффекта при тяжелых грыжах, т.к. для проведения процедуры важна целостность фиброзного кольца [121]. Хемонуклеозис – метод разрушения пульпозного ядра с помощью протеолитических ферментов. Перспективно использование хемонуклеозиса вместе с другими методами нуклеопластики, например, с радиочастотной термокоагуляцией [123].

Хирургическое лечение

Хирургические методы лечения боли в спине применяются при диско-радикулярном конфликте, СПК, нестабильности позвоночно-двигательного сегмента, фасеточном БС.

Целью хирургического лечения диско-радикулярного конфликта является декомпрессия спинномозгового нерва. Поскольку нерв имеет малый диаметр (до 5 мм), вмешательство должно выполняться с применением систем увеличения, что уменьшает риск травматизации структур, находящихся в области операции. Показаниями к хирургическому лечению грыж являются: продолжительность боли в спине или корешкового болевого синдрома не менее 4 нед, признаки компрессии спинномозгового нерва на МРТ [124], отсутствие эффекта от консервативной терапии в течение месяца (6–8 нед по данным зарубежной литературы) [125], выраженный неврологический дефицит. В настоящее время существует большой спектр хирургических методик. Микродискэтомия из интраламнарного доступа является стандартным хирургическим лечением грыж пояснично-крестцового отдела позвоночника. Эндоскопические методы позволяют уменьшить травматизацию тканей, ятрогенные осложнения и сохранить стабильность и подвижность сегмента позвоночника. Противопоказаниями к микрохирургической, эндоскопической декомпрессии корешка являются признаки нестабильности позвоночно-двигательного сегмента, спондилолистеза, СПК, разрастания остеофитов.

Под СПК понимают сужение центрального канала (центральный стеноз) или фораминального отверстия (латеральный стеноз). При центральном СПК вторжение позвоночных структур происходит непосредственно позади тел позвонков с воздействием на отдельные нервные корешки или на весь конский хвост. При латеральном СПК структуры позвоночника вторгаются в боковую часть канала, где нервный корешок проходит в межпозвонковое отверстие. Основной принцип хирургического вмешательства при дегенеративном СПК – декомпрессия всех нервных структур, связанных с очаговой неврологической симптоматикой. Показанием к такому методу лечения [126], помимо клинической картины и данных лучевой диагностики, является неэффективность консервативной терапии в течение 3–4 мес (3–6 мес по иностранным данным) [127], нарастание неврологической симптоматики. При выявлении признаков нестабильности позвоночного сегмента декомпрессия может сочетаться

со стабилизацией позвоночных сегментов. Стабилизация также выполняется при сочетании СПК со спондилолистезом или когда в ходе операции резецировано более 50% межпозвонкового сустава с одной или двух сторон [126].

Несмотря на существующие методы консервативной терапии боли в спине при СПК, примерно 40% таких пациентов нуждаются в хирургическом лечении уже через 2 года и около 30% пациентов не испытывают облегчения от проводимой терапии [127]. Сравнение эффективности консервативного и оперативного лечения поясничного стеноза, грыжи МПД показывают значительное преимущество хирургии [128]. Эпидуральные инъекции стероидных препаратов – вероятно самый удачный метод консервативной терапии указанных состояний [127, 129].

В случае доказанного фасеточного БС и при неэффективности описанных выше методов возможно проведение ряда хирургических вмешательств. Частичная или полная фасэктомия может быть выполнена при дегенеративном поражении позвоночника, ассоциированном с гипертрофией суставов и остеофитами [130]. Из-за того, что фасэктомия часто сочетается с другими методами вмешательств, трудно

оценить ее эффективность. Перспективным методом лечения является замена фасеточного сустава. Несмотря на многообещающие предварительные публикации [131, 132], о клинических исследованиях не сообщается [130].

Стимуляция спинного мозга – еще один метод лечения БС в спине. Обезболивание достигается путем генерации электрических импульсов, которые с помощью электродов доставляются в эпидуральное пространство. Механизм действия не вполне ясен [133]. Данный вид вмешательства успешно применяется при лечении синдрома неудачно оперированного позвоночника [84], но доказательства его эффективности при хронической боли в спине пока не убедительны [84, 134].

Таким образом, боль в спине при ДДПП является социально значимой междисциплинарной проблемой. Значение и умелое использование всего доступного на сегодня многообразного лечебного арсенала позволяет эффективно помогать большинству пациентов с данной патологией.

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

Список литературы/References

1. Hildebrandt J., Usin H., Mannion A.F. et al. European guidelines for the management of chronic low back pain. *Eur Spine J* 2006; 15: S134–S300. DOI: 10.1007/s00586-006-1066-z.
2. Hoy D., March L., Brooks P. et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 968–974. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204428. PMID: 24665116.
3. Henschke N., Maher C.G., Refshauge K.M. et al. Prevalence of and screening for serious spinal pathology in patients presenting to primary care settings with acute low back pain. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3072–3080. DOI: 10.1002/art.24853. PMID: 19790051.
4. Hartvigsen J., Hancock M.J., Kongsted A. et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet* 2018; 391: 2356–2367. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30480-X. PMID: 29573870.
5. Baron R., Binder A., Attal N. et al. Neuropathic low back pain in clinical practice. *Eur J Pain* 2016; 20: 861–873. DOI: 10.1002/ejp.838. PMID: 26935254.
6. Molinos M., Almeida C.R., Caldeira J. et al. Inflammation in intervertebral disc degeneration and regeneration. *J R Soc Interface* 2015; 12: 20141191. DOI: 10.1098/rsif.2014.1191. PMID: 25673296.
7. Freynhagen R., Baron R., Tölle T. et al. Screening of neuropathic pain components in patients with chronic back pain associated with nerve root compression: a prospective observational pilot study (MIPORT). *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 529–537. DOI: 10.1185/030079906X89874. PMID: 16574036.
8. Kaki A.M., El-Yaski A.Z., Youseif E. Identifying neuropathic pain among patients with chronic low-back pain: use of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs pain scale. *Reg Anesth Pain Med* 2005; 30: 422–428. DOI: 10.1016/j.rapm.2005.05.013. PMID: 16135345.
9. Danilov An.B. [Pharmacotherapy of neuropathic back pain]. *Nevrologiya i revmatologiya* 2011; (1): 51–55. (In Russ.)
10. Bogduk N. On the definitions and physiology of back pain, referred pain, and radicular pain. *Pain* 2009; 147: 17–19. DOI: 10.1016/j.pain.2009.08.020. PMID: 19762151
11. Manchikanti L., Singh V., Pampati V. et al. Evaluation of the relative contributions of various structures in chronic low back pain. *Pain Physician* 2001; 4: 308–316. PMID: 16902676.
12. DePalma M.J., Ketchum J.M., Saullo T. What is the source of chronic low back pain and does age play a role? *Pain Med* 2011; 12: 224–233. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2010.01045.x. PMID: 21266006.
13. Peng B.G. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of discogenic low back pain. *World J Orthop* 2013; 4: 42–52. DOI: 10.5312/wjo.v4.i2.42. PMID: 23610750.
14. Cohen S.P., Huang J.H., Brummett C. Facet joint pain – advances in patient selection and treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 101–116. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.198. PMID: 23165358.
15. Cohen S.P., Raja S.N. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of lumbar zygapophysial (facet) joint pain. *Anesthesiology* 2007; 106: 591–614. PMID: 17325518.
16. Eubanks J.D., Lee M.J., Cassinelli E., Ahn N.U. Prevalence of lumbar facet arthrosis and its relationship to age, sex, and race: an anatomic study of ca-

- daveric specimens. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007; 32: 2058–2062. DOI: 10.1097/BRS.0b013e318145a3a9. PMID: 17762805.
17. Butler D., Trafimow J.H., Andersson G.B. et al. Discs degenerate before facets. *Spine (Phila Pa 1976)* 1990; 15: 111–113. PMID: 2326704.
18. Solomonow M., Baratta R.V., Zhou B.-H. et al. Muscular dysfunction elicited by creep of lumbar viscoelastic tissue. *J Electromyogr Kinesiol* 2003; 13: 381–396. DOI: 10.1016/S1050-6411(03)00045-2.
19. Vein A.M., Vorobyova O.V. [Painful muscle spasm, spasticity. Algorithm of diagnostics and therapy]. *Russkiiy meditsinskiy zhurnal* 2003; 11(8): 438–442.
20. Brisby H., Olmarker K., Larsson K. et al. Proinflammatory cytokines in cerebrospinal fluid and serum in patients with disc herniation and sciatica. *Eur Spine J* 2002; 11: 62–66. PMID: 11931066.
21. Benoist M., Boulu P., Hayem G. Epidural steroid injections in the management of low-back pain with radiculopathy: an update of their efficacy and safety. *Eur Spine J* 2012; 21: 204–213. DOI: 10.1007/s00586-011-2007-z. PMID: 21922288.
22. Heliövaara M., Impivaara O., Sievers K. et al. Lumbar disc syndrome in Finland. *J Epidemiol. Community Health* 1987; 41: 251–258. PMID: 2965207.
23. Kelsey J.L. Epidemiology of radiculopathies. *Adv Neurol* 1978; 19: 385–398. PMID: 369327.
24. Alqarni A.M., Schneiders A.G., Hendrick P.A. Clinical tests to diagnose lumbar segmental instability: a systematic review. *J Orthop Sports Phys Ther* 2011; 41: 130–140. DOI: 10.2519/jospt.2011.3457. PMID: 21289452.
25. Epstein N.E., Maldonado V.C., Cusick J.F. Symptomatic lumbar spinal stenosis. *Surg Neurol* 1998; 50: 3–10. PMID: 9657486.
26. Skoostsky S.A., Jaeger B., Oye R.K. Prevalence of myofascial pain in general internal medicine practice. *West J Med* 1989; 151: 157–160. PMID: 2788962.
27. Friction J. Myofascial pain: mechanisms to management. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2016; 28: 289–311. DOI: 10.1016/j.coms.2016.03.010. PMID: 27475508.
28. Wolfe F., Cathey M.A. The epidemiology of tender points: a prospective study of 1520 patients. *J Rheumatol* 1985; 12: 1164–1168. PMID: 3879278.
29. Kumbhare D., Ahmed S., Watter S. A narrative review on the difficulties associated with fibromyalgia diagnosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2018; 10: 13–26. DOI: 10.1177/1759720X17740076. PMID: 29290763.
30. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017; 166: 514–530. DOI: 10.7326/M16-2367. PMID: 28192789.
31. Modic M.T., Obuchowski N.A., Ross J.S. et al. Acute low back pain and radiculopathy: MR imaging findings and their prognostic role and effect on outcome. *Radiology* 2005; 237: 597–604. DOI: 10.1148/radiol.2372041509. PMID: 16244269.
32. Tonosu J., Oka H., Higashikawa A. et al. The associations between magnetic resonance imaging findings and low back pain: A 10-year longitudinal analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0188057. DOI: 10.1371/journal.pone.0188057. PMID: 29141001.

study and in vitro cadaver investigation. *SAS J.* 2007; 1: 46–54. DOI: 10.1016/SASJ-2006-0010-RR. PMID: 25802578.

133. Sdrulla A.D., Guan Y., Raja S.N. Spinal cord stimulation: clinical efficacy and potential mechanisms. *Pain Pract* 2018. DOI: 10.1111/p.12692. PMID: 29526043.

134. Burchiel K.J., Anderson V.C., Brown F.D. et al. Prospective, multicenter

study of spinal cord stimulation for relief of chronic back and extremity pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 1996; 21: 2786–2794. PMID: 8979327.

Поступила/Received 03.07.2018

Принята в печать/Accepted 31.08.2018

Со списком литературы на русском языке можно ознакомиться на сайте журнала.

Информация об авторах: Гуша Артем Олегович – д.м.н., проф. РАН, зав. нейрохирургическим отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Герасимова Елизавета Вадимовна – клинический ординатор ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Полторако Екатерина Николаевна – врач-нейрохирург нейрохирургического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Artem O. Gushcha, D. Sci. (Med.), Prof., Head of Department of neurosurgery, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Elizaveta V. Gerasimova, resident in neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Ekaterina N. Poltorako, neurosurgeon, Department of neurosurgery, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Методы диагностики и коррекции респираторных нарушений при боковом амиотрофическом склерозе

А.В. Васильев¹, Д.Д. Елисеева¹, М.В. Иванова¹, И.А. Кочергин¹, И.В. Закройщикова¹,
Л.В. Брылев², В.А. Штабницкий³, М.Н. Захарова¹

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова», Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – быстро прогрессирующее заболевание, сопровождающееся неуклонным нарастанием слабости мышц конечностей и дыхательной мускулатуры. Этиология заболевания до конца не ясна, однако в последние годы удалось значительно продвинуться в понимании патогенеза и патофизиологии БАС. Разработаны препараты, снижающие скорость прогрессии БАС. Несмотря на это прогноз остается крайне неблагоприятным, а средняя продолжительность жизни пациентов с БАС составляет не более 5 лет. Наиболее частыми причинами гибели больных являются дыхательная недостаточность и респираторные осложнения. В статье рассмотрены патофизиология дыхательных нарушений при БАС и методы оценки функции дыхания. Основным методом респираторной поддержки больных БАС, который позволяет увеличивать среднюю продолжительность жизни и улучшать качество жизни пациентов, является неинвазивная вентиляция легких. Залогом для успешного ведения пациентов с БАС, имеющих респираторные проблемы, является мультидисциплинарный подход с привлечением врачей разных специальностей – неврологов, пульмонологов, реаниматологов.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, дыхательные нарушения, неинвазивная вентиляция, инвазивная вентиляция.

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: dr-ves@yandex.ru. Васильев А.В.

Для цитирования: Васильев А.В., Елисеева Д.Д., Иванова М.В., Кочергин И.А., Закройщикова И.В., Брылев Л.В., Штабницкий В.А., Захарова М.Н. Методы диагностики и коррекции респираторных нарушений при боковом амиотрофическом склерозе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(4): 76–85.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.11

Diagnostics and management techniques in respiratory disorders in amyotrophic lateral sclerosis

Aleksey V. Vasil'yev¹, Dariya D. Eliseyeva¹, Maria V. Ivanova¹, Ivan A. Kochergin¹, Inessa V. Zakroyshchikova¹,
Lev V. Brylev², Vasily A. Shtabnitskiy³, Mariya N. Zakharova¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²Moscow City Clinical Hospital named after V.M. Buyanov, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a rapidly progressive disease characterized by relentless increase in weakness of limb and respiratory muscles. Whereas the etiology is still not clear, there have been a remarkable progress in understanding ALS pathogenesis and pathophysiology over the last years. In 2017 the second drug that can alter ALS progression rate has been registered. Nevertheless, the prognosis remains very poor and the average life expectancy in ALS does not exceed 5 years. The most common causes of death in ALS are respiratory complications and respiratory failure. Consequently, monitoring of the respiratory system function in ALS patients by neurologists and pulmonologists is crucial for survival and prolongation of life in this condition. Currently the most available diagnostic tool for the assessment of the respiratory profile in ALS is spirometry. Other methods, such as measurement of sniff nasal pressure, overnight oximetry and polysomnography, are also important but, due to technical complexity, their use in routine practice is limited. The principal method of respiratory support used in ALS is noninvasive lung ventilation (NIV). It can increase the average life expectancy and improve the patients' quality of life. Invasive lung ventilation with endotracheal tube is another technique that can increase life expectancy and improve quality of life. However, the number of patients accepting this type of mechanical ventilation is very low. Multidisciplinary approach involving different medical specialists including neurologists, pulmonologists and critical care physicians is the key to successive management of ALS patients with respiratory disorders.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, respiratory disorders, noninvasive ventilation, invasive ventilation.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80, Research Center of Neurology. E-mail: dr-ves@yandex.ru. Aleksey V. Vasil'yev.

For citation: Vasil'yev A.V., Eliseyeva D.D., Ivanova M.V., Kochergin I.A., Zakroyshchikova I.V., Brylev L.V., Shtabnitskiy V.A., Zakharova M.N. [Diagnostics and management techniques in respiratory disorders in amyotrophic lateral sclerosis]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(4): 76–85. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.11

Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) является неуклонно прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся избирательной дегенерацией двигательных нейронов головного и спинного мозга [1]. Поражение верхних и нижних мотонейронов обуславливает клинические проявления заболевания: гиперрефлексию, спастичность, мышечные фасцикуляции, атрофию и слабость мышц различной локализации. Кроме того, могут иметь место псевдобульбарный синдром, когнитивные и поведенческие расстройства, в некоторых случаях развивается деменция, обычно лобно-височного типа [2]. Чаще всего заболевание начинается с вовлечения конечностей, но примерно в трети случаев может дебютировать с бульбарных расстройств (дисфагия, дизартрия, дисфония) [3]. Значительно реже первыми клиническими симптомами являются респираторные нарушения, связанные со слабостью дыхательной мускулатуры (ДМ) [4]. Около 90% случаев БАС являются спорадическими, тогда как остальные классифицируются как семейные [5]. На сегодняшний день мутации идентифицированы примерно в 2/3 случаев семейного БАС и в 10% спорадических случаев [6].

Выявляемость БАС составляет 1–2 случая на 100 000 человек в год, и он является наиболее распространенной формой болезни двигательного нейрона [7]. Наибольшая частота встречаемости БАС характерна для возраста 65–75 лет, но заболевание может также возникать у молодых (моложе 30 лет) и пожилых (старше 80 лет) людей. Среди пациентов со спорадическими случаями БАС преобладают мужчины (2:1) [8]. Средняя выживаемость составляет 3–5 лет от начала симптомов заболевания, однако в 5–10% случаев заболевание может длиться более 10 лет [9]. В результате прогрессирующей слабости всех мышечных групп на определенном этапе болезни может развиваться респираторная недостаточность, которая является самой распространенной причиной смерти и важным неблагоприятным прогностическим показателем при БАС [10].

В настоящее время для лечения БАС Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США одобрены два лекарственных препарата — рилузол и эдаравон, которые незначительно улучшают прогноз заболевания [11]. Несмотря на терапевтические разработки, БАС остается фатальным заболеванием. В связи с этим значительную роль играют методы паллиативной терапии, направленные в первую очередь на улучшение функции дыхания (ФД) и уменьшение риска легочных осложнений.

Патофизиология дыхательных нарушений при БАС

Причиной респираторной недостаточности при БАС является дисфункция мышц, участвующих в акте вдоха (инспираторные мышцы) и выдоха (экспираторные мышцы), а также бульбарной мускулатуры.

Основные инспираторные мышцы:

- диафрагма, иннервируемая диафрагмальным нервом, который берет начало от нижних мотонейронов спинного мозга на уровне С3–С5;
- грудино-ключично-сосцевидная;
- лестничная;
- наружные межреберные.

В нормальных условиях во время вдоха за счет опускания купола диафрагмы увеличивается объем грудной полости и создается отрицательное давление. Диафрагма обеспечивает до 2/3 объема вентиляции. Сокращение внешних межреберных мышц приподнимает ребра, что дополнительно увеличивает объем грудной клетки. Мышцы шеи являются вспомогательной мускулатурой, обеспечивающей вдох, и подключаются в случаях, затрудняющих вентиляцию легких. Слабость инспираторных мышц приводит к уменьшению дыхательного объема и, как следствие, к альвеолярной гиповентиляции с развитием дыхательной недостаточности.

Выдох осуществляется в основном за счет мышц брюшного пресса: прямой, поперечной, внутренней и внешней косых мышц живота, а также внутренних межреберных мышц. Снижение силы экспираторных мышц часто совпадает с нарушением смыкания голосовой щели, что приводит к неэффективному кашлю и попаданию выделений из верхних дыхательных путей в нижние, что в последующем может способствовать инфицированию и развитию пневмонии [12]. Кроме того, в процессе дыхания в качестве вспомогательной мускулатуры могут быть задействованы передние зубчатые, большая и малая грудные мышцы, верхняя часть трапециевидной мышцы, широчайшая мышца спины, мышца, выпрямляющая позвоночник, подвздошно-реберная мышца, квадратная мышца поясницы, верхняя и нижняя задние зубчатые мышцы, мышца, поднимающая ребра, поперечная мышца груди, ключичная мышца. Вклад той или иной мышцы может зависеть от положения больного БАС. Например, диафрагмальная слабость может первоначально проявляться в положении лежа на спине.

По мере ослабления респираторных мышц у больных БАС развиваются одышка и ортопноэ [14]. Прогрессирующая слабость в конечностях приводит к тому, что выполнение даже простых задач может потребовать от больного БАС значительных усилий, что увеличивает степень одышки и усталости. При ослаблении дыхательных мышц у пациентов развивается рестриктивный вентиляционный паттерн, который может привести к гиповентиляции с гипоксической и гиперкапнической респираторной недостаточностью. По мере течения БАС у больных достаточно часто формируются ателектазы, что ведет к прекращению кровотока в функционирующих альвеолах и нарастанию гипоксии. Слабость бульбарных мышц способствует развитию аспирационной пневмонии. Наиболее значимые дыхательные осложнения при БАС представлены на рис. 1.

Около 30% больных БАС на момент постановки диагноза имеют бульбарный синдром [13]. Гиперсаливация, дисфагия и дизартрия являются наиболее важными симптомами,



Рис. 1. Основные дыхательные нарушения у пациентов с БАС
Fig. 1. Main respiratory disorders in patients with amyotrophic lateral sclerosis

связанными со слабостью фарингеальных и ларингеальных мышц, что ведет к изменению секреции слюны, снижению потребления калорий и похуданию. Слабость бульбарных мышц также обуславливает повышенный риск аспирации во время глотания, провоцируя развитие респираторных инфекций. Выявление бульбарной дисфункции у больных БАС имеет решающее значение для коррекции респираторных осложнений и является ключевым фактором в оценке показаний для назначения неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) и ее последующей переносимости.

Еще одна значимая проблема БАС, часто недооцениваемая клиницистами, – ларингоспазм [15], который может возникать, когда бульбарные нарушения выражены незначительно. Больные БАС сообщают о внезапной потере способности дышать, но обычно данная ситуация разрешается спонтанно в течение нескольких минут. При этом больные БАС могут отмечать, что усилия, направленные против одышки (выдувание воздуха), приводили к купированию симптоматики. При развитии ларингоспазма рекомендуется назначение сублингвальных бензодиазепинов (лоразепам, диазепам).

Клиницисты должны осознавать необходимость выявления более тонких симптомов недостаточности дыхательных мышц, таких как нарушенный сон, утренняя головная боль, чрезмерная дневная сонливость, ортопноэ и усталость. Достаточно часто все проявления дыхательной недостаточности усиливаются или начинают проявлять себя в положении на спине во время сна.

Симптомы респираторной дисфункции при БАС:

- одышка при незначительном напряжении или разговоре;
- частые ночные пробуждения;
- чрезмерная дневная сонливость;
- дневная усталость;
- утренняя головная боль;
- галлюцинации;
- плохой аппетит;
- плохая концентрация, сниженное внимание и/или память;
- сухость во рту.

Объективные признаки респираторной дисфункции:

- тахипноэ;
- ортопноэ;
- использование вспомогательных респираторных мышц;
- парадоксальное движение брюшной полости;
- уменьшение движения грудной клетки;
- слабый кашель;
- потение;
- сложность очистки выделений;
- потеря веса.

Вовлечение в патологический процесс нижних мотонейронов, ассоциированных с дыханием, четко показано при диафрагмальной электромиографии [16]. В развитии респираторной недостаточности при БАС участвует и поражение верхних мотонейронов. Полноценный самостоятельный вдох включает сложную интеграцию нейрональной активации в коре головного мозга. При помощи функциональной МРТ показано, что при нормальном вдохе происходит активация дополнительной моторной (медиальная поверхность полушарий), премоторной и первичной моторной областей [17]. Клиническая оценка степени вовлечения верхних мотонейронов в респираторную дисфункцию при БАС достаточно затруднительна, однако данные, полученные при транскраниальной магнитной стимуляции, свидетельствуют о заинтересованности коры [18].

Методы оценки ФД при БАС

Развитие дыхательной недостаточности напрямую связано со снижением силы ДМ и является основной причиной смерти у пациентов с БАС, которая наступает в среднем через 3–5 лет от начала развития заболевания [19]. У 3–5% пациентов дыхательные нарушения появляются уже в дебюте болезни [20, 21]. Поскольку ФД напрямую связана с функционированием скелетных мышц и определяет выживаемость пациентов, предполагается, что изменение дыхания может отражать степень прогрессирования БАС. Однако оценка ФД при БАС осложняется слабостью мимической мускулатуры и, как следствие, невозможностью плотно захватить губами мундштук спирометра [22], что приводит к занижению показателей дыхания; развиваю-

шейся спастичностью; когнитивными нарушениями, не позволяющими пациенту точно выполнять инструкции; дискоординацией движений [23]. Бульбарные нарушения могут привести к непроизвольному сокращению мышц ротоглотки во время определения форсированного вдоха или выдоха [24, 25]. Наличие сопутствующих заболеваний (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и др.) также может осложнить трактовку функциональных респираторных тестов [26].

Учитывая, что дыхательные расстройства при БАС являются следствием слабости ДМ, а не патологии дыхательных путей, для корректной оценки ФД требуются различные методы диагностики данных нарушений, помимо стандартных функциональных легочных тестов. Например, обструктивная болезнь легких характеризуется уменьшением скорости форсированного выдоха в первую секунду (FEV1) в зависимости от форсированной жизненной емкости легких (FVC) (FEV1/FVC) [27, 28]. Однако пациенты с рестриктивными заболеваниями легких, такими как БАС, могут иметь нормальный FEV1 [29], что делает роль оценки FEV1/FVC ограниченной. Руководства по клинической практике рекомендуют проводить рутинный мониторинг симптомов дыхательных нарушений, т.к. они могут маскироваться при наличии общей мышечной слабости.

Согласно американским и европейским рекомендациям [30, 31], все пациенты с БАС должны регулярно проходить спирометрию. Другие рекомендации включают ночную пульсоксиметрию, определение газового состава артериальной крови, полисомнографию, максимальное давление на вдохе (MIP) и выдохе (MEP) и их соотношение, трансдиафрагмальное давление, носовое давление (SNP) (при наличии слабости круговой мышцы рта) [30]. Включение данных исследований в оценку дыхательных нарушений в сочетании с определением FVC может помочь в раннем выявлении изменений ФД и проведении НИВЛ на начальных этапах респираторной недостаточности [30, 31].

Респираторный статус должен оцениваться у пациентов с БАС с момента постановки диагноза каждые 3–6 мес [32]. Наиболее часто используемый тест для оценки ФД – определение FVC в вертикальном положении [33]. Несмотря на то что определение FVC в положении лежа на спине технически более сложно, чем в вертикальном положении, это исследование имеет более высокую специфичность для диагностики слабости диафрагмы. Проведенное в 2002 г. исследование выявило корреляцию между FVC в положении лежа на спине и силой диафрагмы, измеренной с помощью трансдиафрагмального тонометра [34]. Большинство исследователей считают снижение FVC более чем на 50% от должных величин или разницу в 20–25% между FVC в вертикальном и горизонтальном положении доказательством диафрагмальной слабости; это тот момент, когда встает вопрос о проведении НИВЛ. Однако в последнее десятилетие ряд экспертов склоняются к тому, чтобы начинать респираторную поддержку задолго до снижения FVC на 50% от должных значений [35].

Несмотря на то что FVC коррелирует с выживаемостью пациентов БАС, при наличии симптомов гиповентиляции нормальные значения FVC не исключают выраженную слабость ДМ. Существующие международные рекомендации позиционируют спирометрию как основной тест у пациентов БАС [30], однако он имеет ряд ограничений. С одной стороны, соотношение между объемом легких и силой

ДМ нелинейно [36], поэтому уменьшение объема легких становится очевидным только в конце прогрессирования заболевания. M.I. Polkey с соавт. [37] установили, что данные измерений, направленных непосредственно на оценку силы ДМ (трансдиафрагмальное давление, носовое давление выдыхаемого воздуха), являются более точными предикторами для оценки выживаемости пациентов без использования аппаратов для вентиляции, чем оценка FVC. В их исследованиях FVC оставалась стабильной до поздних стадий БАС. Таким образом, для корректной оценки степени вовлечения ДМ в патологический процесс наряду с оценкой FVC необходимо включать тесты для исследования силы ДМ [38].

Наиболее широко в клинической практике для исследования силы дыхательных мышц, участвующих в акте вдоха, используется определение показателей MIP и MEP. Прямое измерение трансдиафрагмального давления является более точным методом, но он инвазивен, поэтому практически не используется. К тестам для измерения силы экспираторных мышц, кроме MEP, относят также пиковый экспираторный поток кашля [39]. MIP и MEP измеряются с помощью маски или мундштука. MIP четко коррелирует с выживаемостью больных, и нормальные значения практически всегда исключают слабость инспираторных мышц. Следует помнить, что при наличии грубых бульбарных нарушений пациенты часто не могут выполнить эту процедуру правильно из-за невозможности плотно обхватить мундштук [35], и проведение этих тестов может быть малоинформативным для оценки силы ДМ. В таких случаях необходимо проводить определение SNP – неинвазивный тест, выполняемый с помощью носовой канюли, соединенной с датчиком давления. Этот тест может быть выполнен у большинства пациентов с БАС и весьма чувствителен к изменениям с течением времени. В исследованиях, оценивающих прогностическую точность тестов ФД, SNP являлся одним из наиболее значимых индикаторов потребности в НИВЛ [40].

Ночная оксиметрия и полисомнография

Роль ночной оксиметрии и полисомнографии в ведении пациентов с БАС постепенно возрастает. Стандартизированные вопросники, такие как шкала сонливости Epworth и Питтсбургский индекс качества сна, могут быть использованы для скрининга пациентов с нарушениями сна и чрезмерной дневной сонливостью [41]. Пациенты БАС имеют низкое качество сна, что коррелирует со степенью выраженности заболевания [41]. При ночной оксиметрии обнаруживаются как прерывистые, так и продолжительные эпизоды десатураций в периоде сна, однако данный метод не может обеспечить полноценной информацией об архитектуре или качестве сна. Предыдущие исследования показали связь между продолжительностью быстрого сна (REM) и снижением выживаемости у пациентов с БАС [42]. Во время REM-фазы сна существенно меняется респираторная механика пациентов с БАС вследствие снижения тонуса скелетной мускулатуры, и диафрагма остается практически единственной мышцей, участвующей в акте дыхания. В такие периоды пациенты наиболее уязвимы. Примечательно, что у пациентов, которые начинают использовать неинвазивную вентиляцию положительным давлением (НВПД) на основе показателей ночной оксиметрии, а не уровней дневной гипоксемии, выживаемость значительно выше [43]. Кроме того, обструктивные апноэ во сне встречаются значительно чаще у пациентов с буль-

барными нарушениями и у пациентов с выраженными дыхательными расстройствами [44, 45]. До 76% пациентов имеют проблемы с дыханием во сне разной степени выраженности [46]. Ночная десатурация напрямую коррелирует с развитием слабости инспираторных мышц и может использоваться в качестве индикатора для проведения НВПД. Пациенты с БАС могут иметь относительно нормальный уровень FVC при выраженных эпизодах ночной десатурации [47]. Эти исследования показывают, что ночная оксиметрия и, возможно, полисомнография должны использоваться намного чаще при оценке респираторного статуса у пациентов БАС. Регулярное использование НВПД значительно уменьшает ночную десатурацию, но влияние на другие аспекты сна, такие как эффективность, сонные пробуждения и архитектура, остается не до конца ясным [48]. Недавнее одноцентровое проспективное исследование внутрибольничного подбора режимов НВПД показало значительное увеличение длительности глубокого сна и нормализации газообмена после месяца использования вентиляции легких [49]. Однако трудности при подборе адекватных режимов вентиляции именно в условиях стационара могут быть значительным препятствием для широкого применения полученных результатов. Помимо дыхательных проблем нарушать структуру сна у больных БАС могут синдром беспокойных ног и периодические движения ног во сне. Тщательный осмотр и сбор анамнеза помогают выявить сопутствующую патологию и проводить коррекцию этих состояний, что позволяет в некоторых случаях значительно улучшить качество сна [50]. Ночные нарушения газообмена у больных БАС – достаточно частое явление, в отличие от дневной гипоксии и гиперкапнии, которые развиваются на более поздних этапах заболевания [51], поэтому не рекомендуется использовать газовый состав капиллярной крови у пациентов с БАС как рутинный скрининговый метод диагностики нарушений ФД. Анализ газового состава должен быть проведен только в тех случаях, когда у пациентов имеются клинические признаки расстройств ФД (нарушенный сон, утренние головные боли или гиперсомноленция).

Методы коррекции нарушений ФД при БАС

Нарушение ФД является неизбежным следствием прогрессирования БАС [52, 53], однако эта тенденция может быть изменена с помощью проведения респираторной поддержки (НВПД). Респираторная помощь больному разделяется на паллиативную (направленную на облегчение симптомов) и куративную (направленную на улучшение прогноза и качества жизни).

В куративном подходе, подразумевающим проведение респираторной поддержки, акцент делается на раннее начало вентиляции и максимально возможное поддержание показателей газообмена в пределах нормальных значений. Принципиальным здесь является выбор инвазивной или неинвазивной вентиляции легких. Паллиативный подход опирается на контроль за симптомами и улучшение качества жизни; здесь особо выделяют комплекс мер, направленных на облегчение одышки, для чего основным является применение опиоидов и бензодиазепинов. Данные подходы могут применяться как отдельно, так и совместно при ведении пациента. Соотношение куративной и паллиативной помощи для больного БАС очень индивидуально и зависит, прежде всего, от решения пациента, его семьи и близких, а также от индивидуальной клинической ситуации.

Методы улучшения вентиляции легких

Неинвазивная вентиляция легких

Несмотря на разнообразие существующих протоколов и подходов, начало двухуровневой вентиляции обычно связано с появлением нарушений ФД. Ориентировочным показателем является падение FVC < 50% либо быстрое и значительное падение FVC, связанное с интенсивным прогрессированием основного заболевания, либо снижение MIP ниже –60 см по модулю. Абсолютным показанием к проведению респираторной поддержки является уровень $\text{PaCO}_2 \geq 45$ мм вод. ст. Анализ должен быть проведен у пациента, который находится в положении сидя или полусидя, вне физической нагрузки и инфекционного обострения. В результате проведенных исследований показано, что использование НИВЛ уменьшает скорость падения FVC, улучшает когнитивные функции, качество жизни и увеличивает общую выживаемость пациентов с БАС [54, 55].

Достаточным основанием для начала НИВЛ является наличие хотя бы одного клинического признака недостаточности ФД в сочетании с одним из лабораторных признаков [56].

Клинические признаки:

- жалобы на диспноэ, ортопноэ, тахипноэ;
- нарушения сна вследствие появления ночной одышки;
- утренние головные боли;
- участие в акте дыхания вспомогательной ДМ в покое;
- наличие парадоксального дыхания;
- появление дневной утомляемости и сонливости (по шкале ESS > 9 баллов).

Лабораторные признаки:

- FVC < 80% от должного объема;
- $\text{SNP} < 40$ см вод. ст.;
- $\text{PaO}_2 < 60$ мм вод. ст.;
- выраженная ночная десатурация, выявленная при ночной оксиметрии, в том числе продолжительная пиковая десатурация < 88% в течение 5 мин.;
- более 5 ночных эпизодов десатурации в течение часа по данным ночной пульсоксиметрии (индекс десатурации > 5/ч);
- $\text{PtCO}_2 \geq 10$ мм рт. ст. в течение 10 мин подряд и более;
- $\text{PaCO}_2 > 45$ мм рт. ст.

К настоящему времени еще не разработан универсальный алгоритм определения времени начала НИВЛ у пациентов с БАС. Представленные критерии отражают собственный опыт [57] и опыт зарубежных европейских исследователей. Несмотря на проведение НИВЛ, заболевание будет неуклонно прогрессировать, но своевременное ее начало позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов от 6 до 12 мес, улучшает качество жизни пациентов и является предпочтительным методом терапии для уменьшения степени выраженности симптомов дыхательной недостаточности, в первую очередь одышки и нарушений сна [55].

Частой медицинской ошибкой является назначение кислорода. Кислородотерапия у больных БАС приводит к задержке CO_2 и усугублению дыхательной недостаточности [58].

Настройку аппарата НИВЛ следует проводить согласно современным положениям интенсивной терапии. Инспираторное давление (IPAP) должно быть не менее 14 см вод. ст.,

иногда для достижения целевого дыхательного объема может потребоваться большее давление (обычно при сопутствующей легочной патологии); более низкое давление оправданно только при непереносимости НИВЛ. Экспираторное давление (ЕРАР), как правило, устанавливают не выше 10 см вод. ст. Показатель частоты дыхания на аппарате следует выставить на 4–5 единиц ниже показателя частоты собственного дыхания пациента. Есть также и ряд других рекомендаций, с которыми хорошо знакомы специалисты.

В зависимости от принятого решения врач должен объяснить пациенту необходимую длительность нахождения на НИВЛ в течение суток. Если пациент принимает решение о преобладании паллиативной помощи, то НИВЛ должна быть использована только при одышке и для улучшения качества сна. Если в приоритете куративная помощь, то обязательно использование аппарата как минимум в течение 6–8 ч ночью. Если пациент принимает решение об использовании аппарата ночью, но не хочет формировать зависимость от аппарата днем, следует предложить ему терапию опиоидами и/или бензодиазепинами для коррекции одышки.

Противопоказания к НИВЛ:

- тяжелая дыхательная недостаточность без самостоятельного дыхания;
- жизнеопасная рефрактерная гипоксемия ($\text{PaO}_2 < 60$ мм рт. ст. при $\text{FiO}_2 = 1$);
- угрожающие жизни нарушения ритма сердца;
- коматозное состояние пациента;
- невозможность использовать носовую или носоротовую маску из-за повреждений лица;
- отказ или неспособность пациента понимать команды медперсонала;
- острый синусит или отит;
- избыточная продукция мокроты (относительное противопоказание).

При увеличении длительности НИВЛ могут развиваться пролежни от маски, конъюнктивит и ринит.

Критериями для прекращения НИВЛ являются:

- увеличение длительности вентиляции до 18–20 ч в сутки;
- развитие некупируемых осложнений, причиняющих страдания больному;
- усугубление бульбарных нарушений, не позволяющих продолжать проведение НИВЛ;
- переход на инвазивную вентиляцию легких (ИВЛ).

Таким образом, НИВЛ может быть рекомендована в качестве метода купирования симптомов одышки, улучшающего исход заболевания.

Диафрагмальная стимуляция

С целью восстановления постоянного эффективного дыхания у пациентов с синдромом центральной гиповентиляции, в том числе у больных БАС и у пациентов с травмами шейного отдела спинного мозга, в 2015 г. начато использование диафрагмальной стимуляции с помощью специализированных водителей ритма, которые открытым хирургическим путем устанавливали на купол диафрагмы. Предполагалось, что диафрагмальная стимуляция могла уменьшить количество обструктивных ночных апноэ и предотвратить снижение FVC.

Проведенные слепые многоцентровые рандомизированные исследования показали, что диафрагмальная стимуляция у пациентов с респираторной поддержкой сокращала выживаемость больных [59, 60]. Учитывая описанные результаты, диафрагмальная стимуляция не рекомендуется к использованию у больных БАС.

Инвазивная вентиляция легких

Адекватная респираторная поддержка с помощью аппаратов НИВЛ имеет решающее значение для уменьшения выраженности симптомов дыхательной недостаточности, улучшения качества жизни пациентов, а также снижения количества госпитализаций пациентов с БАС [24]. Респираторная поддержка через трахеостомическое отверстие с помощью аппаратов ИВЛ проводится, когда вследствие прогрессирования заболевания НИВЛ не может обеспечить достаточной и адекватной вентиляции, а также при невозможности использования аппаратов НИВЛ из-за нарастания бульбарных расстройств и при невозможности добиться хорошей санации трахеобронхиального дерева с помощью вспомогательных средств. ИВЛ при БАС проводят только по желанию пациента и при согласии родственников в связи со значительными расходами по уходу.

Несмотря на бесспорное увеличение продолжительности жизни [61, 62], ИВЛ имеет свои недостатки и побочные эффекты, которые могут ухудшить качество жизни больного:

- увеличение слюноотделения;
- повышенный риск аспирации;
- развитие инфекций в нижних отделах дыхательных путей;
- формирование трахеозофагогастральной фистулы;
- стеноз трахеи или трахеомалация;
- высокая стоимость;
- необходимость круглосуточного дежурства медицинского персонала [30].

В связи с продлением жизни больных, находящихся в условиях ИВЛ при постоянном прогрессировании заболевания, такие пациенты часто попадают в ситуацию синдрома «запертого человека» (locked-in). Поэтому при принятии решения о переходе на ИВЛ следует учесть высокую психологическую и материальную нагрузку на семью пациента. В среднем около 2–3% пациентов соглашаются на ИВЛ. Ретроспективные исследования, в которых анализировали качество жизни пациентов с БАС после трахеостомии, показали, что 15% больных находились в состоянии глубокой депрессии, а 85% сожалели о решении перевода на ИВЛ [63]. В одном проспективном исследовании [64] пациенты с БАС, которые приняли решение о проведении ИВЛ, были моложе тех, кто предпочел проведение респираторной поддержки с помощью аппаратов НИВЛ. Как пациенты, так и лица, осуществляющие уход за пациентами, в начале исследования имели повышенный уровень тревоги и депрессии, однако с течением времени выраженность депрессии уменьшалась [64]. Другое исследование выявило значимое снижение качества жизни и нарастание бремени ответственности у родственников пациентов, осуществляющих уход за пациентом [58, 65]. Лучшие результаты длительной ИВЛ можно ожидать у пациентов с медленным прогрессированием БАС и сильной внутренней мотивацией к проведению ИВЛ, а также с сохранной возможностью общаться и наличием ресурсов у семьи для обеспечения качественного ухода.

Анализ сходства и различия в системе помощи больным БАС в США, Европе и Японии показал, что, несмотря на

аналогичные рекомендации для НИВЛ и ИВЛ в этих странах, частота перевода пациентов на ИВЛ в Японии намного выше, чем в странах Европы и США (29–38%, 1–31% и 4% соответственно) [66]. Кроме того, частота перевода на ИВЛ в странах Европы также значительно различается: самая высокая распространенность проведения ИВЛ отмечена в Италии, самая низкая – в Англии.

БАС – заболевание с предсказуемым характером течения, поэтому огромную роль играет обсуждение с пациентом и его родственниками на ранних этапах заболевания вопросов о методах коррекции нарушений ФД. Важно предоставить наиболее полную информацию о вариантах респираторной поддержки с целью избежать необоснованных и поспешно принятых решений в случае возникновения острых нарушений ФД [67]. Наличие у части больных БАС деменции лобно-височного типа является дополнительным фактором в принятии непростого и ответственного решения.

Методы контроля дренирования секрета бронхального дерева

Сочетание малоподвижности, ослабленного кашлевого толчка, гиперсаливации и дисфагии у больных БАС создает предпосылки для развития респираторных инфекций. Коррекция секреторных выделений ротовой полости и бронхального дерева у таких больных является одним из самых сложных аспектов курации больных с БАС. Адекватная санация ротовой полости и верхних дыхательных путей также является залогом эффективной НИВЛ.

Существуют методы уменьшения рисков развития пневмонии: ежегодная вакцинация против пневмококка и вируса гриппа [31], санация ротовой полости, ежедневный туалет верхних и нижних дыхательных путей, в том числе с помощью механического инсультатора-эксуфлятора, обучение пациентов методикам минимизации риска аспирации (использование специальных приемов при глотании, использование подбородочной прокладки, изменение положения головы и наклона туловища при приеме пищи, глотание жидкости через соломинку), наложение гастростомы.

При развитии пневмонии важно понять, является она внутри- или внебольничной, связана ли она с аспирацией, есть ли у пациента факторы иммунодефицита, сопутствующие заболевания и факт использования антибиотиков в анамнезе. Лечение пневмонии следует проводить согласно современным международным рекомендациям.

Одним из наиболее важных защитных механизмов для предотвращения развития инфекционных осложнений является кашель. Процесс кашля требует синхронизации трех фаз: фазы вдоха, при которой инсультация легких достигает 85–90% максимального объема легких; компрессионной фазы, в которой экспираторные мышцы, сокращаясь, выталкивают воздух к сомкнутой голосовой щели; форсированной экспираторной фазы, при которой голосовая щель раскрывается, следствием чего является быстрый выход сжатого воздуха в верхние дыхательные пути. Момент выхода сжатого под давлением воздуха определяет пиковую скорость потока кашля, который измеряется с помощью пикфлоуметра, в норме достигающая 6 л/с или более. У пациентов с нервно-мышечными заболеваниями способность кашлять резко угнетается вследствие бульбарных нарушений или выраженной слабости ДМ. Без возможности

поддерживать голосовую щель закрытой ни достаточный мышечный тонус, ни вспомогательные механические приемы не в состоянии обеспечить увеличения внутригрудного давления до уровня, необходимого для осуществления полноценного кашлевого толчка. В таком случае для защиты дыхательных путей и легких можно использовать только технические средства, имитирующие кашель, или перевод пациента на принудительную вентиляцию через трахеостому. Даже при сохранении адекватной силы мышц глотки и гортани в случае развития слабости вспомогательной ДМ способность к кашлю может быть крайне ограничена из-за низкой инсультации легких во время вдоха; это приводит к недостаточному объему выдоха, низкому внутригрудному давлению и неудовлетворительному пиковому потоку кашля [68]. При снижении пикового потока кашля ниже порогового значения, который, по данным ряда исследователей, составляет 270–300 л/мин, рекомендовано использование вспомогательных методов и оборудования, направленных на улучшение отхождения секрета бронхального дерева [68, 69]. К таким методам относится высокочастотное колебание грудной клетки с помощью специализированных жилетов, однако проведенные клинические исследования показали весьма неоднозначные результаты. По данным одних авторов, использование высокочастотных жилетов не приводило к положительным эффектам, а некоторые авторы, наоборот, отмечали улучшение отделения секрета и увеличение ночной сатурации больных БАС [70].

Другие технические приборы, такие как экспираторные устройства с положительным давлением или постуральный дренаж, не нашли широкого применения при БАС. У таких больных весьма полезны механические эксфуляторы–инсультаторы, которые являются высокоэффективными устройствами для эвакуации бронхолегочного секрета в условиях развивающейся нервно-мышечной патологии [71].

Откашливатель удаляет мокроту путем постепенного создания положительного давления в дыхательных путях с последующим резким переходом к разрежению. Быстрая смена давления создает быстрый поток на выдохе, имитирующий естественный кашель. Помощь при кашлевом толчке также может быть оказана путем давления на область живота ухаживающим за пациентом персоналом или самим пациентом с использованием специализированных ремней. При использовании откашливателей удается достигнуть более высоких скоростей потока при кашле, чем при использовании других устройств, улучшающих кашлевой толчок [72]. Данные методы могут создавать и поддерживать пиковую скорость кашля не менее 160 л/мин, обеспечивая санацию бронхального дерева и уменьшая частоту легочных осложнений у больных БАС.

Опиоиды и бензодиазепины для контроля за хронической одышкой

Для симптоматического лечения хронической рефрактерной одышки может использоваться системное введение опиоидов. Гиповентиляция и угнетение дыхания увеличивают артериальное парциальное давление углекислого газа (PaCO_2), что приводит к гипоксигемии [73]. Дыхательный центр очень чувствителен даже к малейшему увеличению PaCO_2 и обычно реагирует, немедленно увеличивая дыхательный объем. Если это невозможно, очень быстро развивается одышка [74]. Опиоиды уменьшают реакцию дыхательного центра до увеличения PaCO_2 . Препаратом

первой линии медикаментозной коррекции постоянной одышки является морфин.

Клинические исследования продемонстрировали эффективность и безопасность использования морфина в средних терапевтических дозах для уменьшения выраженности одышки у больных БАС [75]. Морфин следует вводить в дозе 2,5 мг перорально 4–6 раз в день с последующим переходом на подкожное или внутривенное введение, начиная с 0,5 мг/ч и титруя по мере необходимости. С осторожностью следует назначать морфин в дозах выше 30 мг/сут в связи с высоким риском угнетения дыхательного центра [76]. Длительный прием морфина может вызывать развитие побочных эффектов у больных БАС, что ведет к снижению приверженности пациентов терапии. В основном на фоне приема препарата наблюдаются тошнота, обстипация и сонливость, поэтому следует внимательно подходить к подбору дозы и коррекции нежелательных явлений в каждом конкретном случае [77].

Ларингоспазм является частой причиной приступов удушья и одышки у больных БАС. Основным препаратом для лечения ларингоспазма является лоразепам. С целью профилактики частых ларингоспазмов лоразепам может применяться длительно. Терапию следует начинать с дозы 0,25–0,50 мг однократно, при наличии показаний постепенно увеличивая дозу до 1,0–2,5 мг. Максимальная суточная доза не может превышать 10 мг. Кроме того, бензодиазепины являются важными в терапии тревожных расстройств, сопровождающихся одышкой. В исследованиях продемонстрировано, что больные БАС, получавшие морфин в комбинации с бензодиазепинами, чаще отмечали облегчение симптомов одышки, чем пациенты в группе монотерапии морфином. Возможно, этот положительный эффект является результатом анксиолитического эффекта бензодиазепинов [78].

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

Список литературы/References

- Rowland L.P., Shneider N.A. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1688–1700. DOI: 10.1056/NEJM200105313442207. PMID: 11386269.
- Strong M.J., Grace G.M., Freedman M. et al. Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2009; 10: 131–146. DOI: 10.1080/17482960802654364. PMID: 19462523.
- Tandan R., Bradley W.G. Amyotrophic lateral sclerosis: part 1. Clinical features, pathology, and ethical issues in management. *Ann Neurol* 1985; 18: 271–280. DOI: 10.1002/ana.410180302. PMID: 4051456.
- de Carvalho M., Matias T., Coelho F. et al. Motor neuron disease presenting with respiratory failure. *J Neurol Sci* 1996; 139: 117–122. DOI: 10.1016/0022-510X(96)00089-5. PMID: 8899670.
- Marangi G., Traynor B.J. Genetic causes of amyotrophic lateral sclerosis: new genetic analysis methodologies entailing new opportunities and challenges. *Brain Res* 2015; 1607: 75–93. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.10.009. PMID: 25316630.
- Renton A.E., Chio A., Traynor B.J. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nat Neurosci* 2014; 17: 17–23. DOI: 10.1038/nn.3584. PMID: 24369373.
- Brown R.H., Al-Chalabi A. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 377: 162–172. DOI: 10.1056/NEJMra1603471. PMID: 28700839.
- Robberecht W., Philips T. The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14: 248–264. DOI: 10.1038/nrn3430. PMID: 23463272.
- Soriani M.H., Desnuelle C. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2009; 165: 627–640. DOI: 10.1016/j.neurol.2009.04.004. PMID: 19524991.
- Corcia P., Pradat P.F., Salachas F. et al. Causes of death in a post-mortem series of ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler* 2008; 9: 59–62. DOI: 10.1080/17482960701656940. PMID: 17924236.
- Dash R.P., Babu R.J., Srinivas N.R. two decades-long journey from riluzole to edaravone: revisiting the clinical pharmacokinetics of the only two amyotrophic lateral sclerosis therapeutics. *Clin Pharmacokinet* 2018 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s40262-018-0655-4. PMID: 29682695.
- Wijdicks E.F.M. The neurology of acutely failing respiratory mechanics. *Ann Neurol* 2017; 81: 485–494. DOI: 10.1002/ana.24908. PMID: 28253561.
- Louwerse E.S., Visser C.E., Bossuyt P.M., Weverling G.J. Amyotrophic lateral sclerosis: mortality risk during the course of the disease and prognostic factors. The Netherlands ALS Consortium. *J Neurol Sci* 1997; 152: S10–S17. PMID: 9419048.
- Just N., Bautin N., Danel-Brunaud V. et al. The Borg dyspnoea score: a relevant clinical marker of inspiratory muscle weakness in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 353–360. DOI: 10.1183/09031936.00184908. PMID: 19741023.
- Kuhnlein P., Gdynia H.J., Sperfeld A.D. et al. Diagnosis and treatment of bulbar symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4: 366–374. DOI: 10.1038/ncpneu0853. PMID: 18560390.
- Koritnik B., Azam S., Andrew C.M. et al. Imaging the brain during sniffing: a pilot fMRI study. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 97–101. DOI: 10.1016/j.pupt.2008.10.009. PMID: 19028593.
- Shimizu T., Komori T., Kugio Y. et al. Electrophysiological assessment of corticorespiratory pathway function in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2010; 11: 57–62. DOI: 10.1080/17482960903207385. PMID: 19707909.
- de Carvalho M., Swash M. Sensitivity of electrophysiological tests for upper and lower motor neuron dysfunction in ALS: a six-month longitudinal study. *Muscle Nerve* 2010; 41: 208–211. DOI: 10.1002/mus.21495. PMID: 19697379.
- Javad Mousavi S.A., Zamani B., Shahabi Shahriri S. et al. Pulmonary function tests in patients with amyotrophic lateral sclerosis and the association between these tests and survival. *Iran J Neurol* 2014; 13: 131–137. PMID: 25422731.
- Gautier G., Verschuere A., Monnier A. et al. ALS with respiratory onset: clinical features and effects of non-invasive ventilation on the prognosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2010; 11: 379–382. DOI: 10.3109/17482960903426543. PMID: 20001486.
- Kiernan M.C., Vucic S., Cheah B.C. et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2011; 377: 942–955. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61156-7. PMID: 21296405.
- Pinto S., Pinto A., De Carvalho M. Do bulbar-onset amyotrophic lateral sclerosis patients have an earlier respiratory involvement than spinal-onset amyotrophic lateral sclerosis patients? *Eura Medicophys* 2007; 43: 505–509. PMID: 18084174.
- Hardiman O. Management of respiratory symptoms in ALS. *J Neurol* 2011; 258: 359–365. DOI: 10.1007/s00415-010-5830-y. PMID: 21082322.
- Bach J.R., Bianchi C., Aufiero E. Oximetry and indications for tracheotomy for amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 2004; 126: 1502–1507. DOI: 10.1378/chest.126.5.1502. PMID: 15539719.
- Gonzalez-Bermejo J., Perrin C., Janssens J.P. et al. Proposal for a systematic analysis of polygraphy or polysomnography for identifying and scoring abnormal events occurring during non-invasive ventilation. *Thorax* 2012; 67: 546–552. DOI: 10.1136/thx.2010.142653. PMID: 20971982.
- Sherman M.S., Paz H.L. Review of respiratory care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis. *Respiration* 1994; 61: 61–67. DOI: 10.1159/000196308. PMID: 8008989.
- Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948–968. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205. PMID: 16264058.
- Qaseem A., Wilt T.J., Weinberger S.E. et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011; 155: 179–191. DOI: 10.7326/0003-4819-155-3-20110820-00008. PMID: 21810710.
- Pruitt B. Loosening the bonds of restrictive lung disease. *Nursing* 2008; 38: 34–39. DOI: 10.1097/01.NURSE.0000327490.70569.bc. PMID: 18648298.
- Andersen P.M., Abrahams S., Borasio G.D. et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2012; 19: 360–375. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03501.x. PMID: 21914052.
- Miller R.G., Jackson C.E., Kasarskis E.J. et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2009; 73: 1218–1226. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181bc0141. PMID: 19822872.
- Lechtzin N., Rothstein J., Clawson L. et al. Amyotrophic lateral sclerosis: evaluation and treatment of respiratory impairment. *Amyotroph Lateral Scler*

Со списком литературы на русском языке можно ознакомиться на сайте журнала.

Информация об авторах: Васильев Алексей Владимирович – к.м.н., н.с. 6-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Елисеева Дарья Дмитриевна – к.м.н., н.с. 6-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Иванова Мария Васильевна – к.м.н., н.с. 6-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Кочергин Иван Александрович – врач 6-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Закройщикова Инесса Владимировна – асп. 6-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Брылев Лев Вадимович – к.м.н., зав. 1-м неврологическим отд. ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова», Москва, Россия;

Штабницкий Василий Андреевич – к.м.н., доц. каф. пульмонологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

Захарова Мария Николаевна – д.м.н., рук. 6-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Aleksey V. Vasil'yev, PhD (Med.), researcher, 6th Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Dariya D. Eliseyeva, PhD (Med.), researcher, 6th Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Maria V. Ivanova, PhD (Med.), researcher, 6th Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Ivan A. Kochergin, neurologist, 6th Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Inessa V. Zakroyshchikova, PhD student, 6th Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Lev V. Brylev, PhD, Head of the 1st Neurology department, Moscow City Clinical Hospital named after V.M. Buyanov, Moscow, Russia;

Vasily A. Shtabnitskiy, PhD (Med.), Assoc. Prof., Department of pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

Mariya N. Zakharova, D. Sci. (Med.), Head of the 6th Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Электростимуляция криброзного субталамического ядра при болезни Паркинсона

Клиническое наблюдение и обзор литературы

А.А. Томский¹, А.А. Гамалея¹, С.В. Асриянц¹, А.С. Седов², Е.М. Белова², А.И. Баталов¹, И.Н. Пронин¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия;

²ФГБУН «Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН», Москва, Россия

Периваскулярные пространства (пространства Вирхова–Робена, ПВР) окружают стенки сосудов, расположенных в веществе головного мозга. Расширенные ПВР часто обнаруживаются у здоровых людей при магнитно-резонансной томографии. В редких случаях расширенные ПВР способны вызывать неврологические расстройства. Публикаций, посвященных возможному участию расширенных ПВР в развитии паркинсонического синдрома или их влиянию на клиническую картину болезни Паркинсона, немного. В статье описан клинический случай пациентки с болезнью Паркинсона, которой была произведена имплантация системы для хронической электростимуляции субталамического ядра с двух сторон в связи с осложнениями длительной дофаминзаместительной терапии. Локализация расширенных ПВР в проекции субталамического ядра, вероятно, изменила течение болезни Паркинсона, но не повлияла на результат электростимуляции криброзного субталамического ядра.

Ключевые слова: периваскулярные пространства, пространства Вирхова–Робина, болезнь Паркинсона, субталамическое ядро, хроническая электростимуляция.

Адрес для корреспонденции: 125047, Россия, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16. ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. E-mail: atomski@nsi.ru. Томский А.А.

Для цитирования: Томский А.А., Гамалея А.А., Асриянц С.В., Седов А.С., Белова Е.М., Баталов А.И., Пронин И.Н. Электростимуляция криброзного субталамического ядра при болезни Паркинсона. Клиническое наблюдение и обзор литературы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(4): 86–92.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.12

Electrical stimulation of the “cribriform” subthalamic nucleus in Parkinson’s disease

Clinical case and review of the literature

Alexey A. Tomsky¹, Anna A. Gamaleya¹, Svetlana V. Asriyanc¹, Alexey S. Sedov², Elena M. Belova², Artem I. Batalov¹, Igor N. Pronin¹

¹National Medical Research Center of Neurosurgery named after N.N. Burdenko, Moscow, Russia;

²Semenov Institute of Chemical Physics RAS, Moscow, Russia

Perivascular spaces (Virchow–Robin spaces, VRS) surround the walls of vessels along their route from the subarachnoid space through the brain parenchyma. Dilated VRS are often observed by MRI in healthy people. They can be a rare cause of neurological disorders. In the literature there are a small number of cases with VRS being a probable cause of the parkinsonian syndrome or affecting the course of Parkinson’s disease (PD). We report our observation of the PD patient with complications of antiparkinsonian therapy who underwent bilateral deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN). The localization of VRS in the STN projection probably changed the clinical course of the disease but didn’t influence the outcomes of stimulation of the “cribriform” STN.

Keywords: perivascular spaces, Virchow–Robin spaces, Parkinson’s disease, subthalamic nucleus, chronic electrostimulation.

For correspondence: 125047, Russia, Moscow, ul. 4th Tverskaya-Yamskaya, 16. National Medical Research Center of Neurosurgery named after N.N. Burdenko. E-mail: atomski@nsi.ru. Tomsky A.A.

For citation: Tomsky A.A., Gamaleya A.A., Asriyanc S.V., Sedov A.S., Belova E.M., Batalov A.I., Pronin I.N. [Electrical stimulation of the “cribriform” subthalamic nucleus in Parkinson’s disease. Clinical case and review of the literature]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(4): 86–92. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.12

Введение

Периваскулярные пространства, или пространства Вирхова–Робина (ПВР), представляют собой щелевидные пространства, окружающие стенки перфорирующих сосудов головного мозга по ходу их движения из субарахноидального пространства в паренхиму мозга. Небольшие ПВР (менее 2 мм в диаметре) наблюдаются у людей всех возрастных групп и не представляют собой отклонение от нормы. С возрастом ПВР обнаруживаются чаще [1]. Расширенные ПВР (более 2 мм в диаметре, «кривоногие») принято считать признаком нормального старения мозга [2]. Стоит отметить, что некоторые морфологи подвергают сомнению наличие ПВР [3, 4].

Крупные ПВР в некоторых случаях могут вызывать неврологические нарушения [2, 6–16]. Крайне редко встречающиеся множественные, особенно двусторонние, расширенные ПВР называют кривоногими. В литературе существуют единичные публикации, посвященные возможному участию расширенных ПВР в развитии паркинсонического синдрома, влиянию на клиническую картину болезни Паркинсона (БП) или на результаты нейрохирургического лечения.

Мы представляем наблюдение пациентки с БП, оперированной по поводу осложнений длительной дофаминзаместительной терапии. Локализация ПВР в субталамическом ядре (STN) головного мозга, хирургической мишени для хронической электростимуляции, вероятно, изменила течение БП, но не повлияла на результат электростимуляции кривоного STN.

Клинический случай

В ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» обратилась 57-летняя пациентка П. с 12-летним анамнезом БП. Заболевание манифестировало с нарушения мелкой моторики и скованности правой руки. Длительное время пациентка принимала прамипексол и амантадин с положительным эффектом. Через 9 лет в связи с нарастанием тяжести паркинсонического синдрома к терапии был добавлен препарат леводопы. Достаточно быстро (в течение полугода) присоединились лекарственные дискинезии, а затем выраженные моторные флуктуации в виде феноменов ON–OFF, отсроченных включений, истощения действия разовой и суточной доз леводопы.

На момент обращения клиническая картина была представлена двусторонним паркинсоническим синдромом со значительным преобладанием двигательных нарушений в правых конечностях, умеренными поструральными расстройствами, краниоцервикальной дистонией OFF-периода. Глазодвигательных, пирамидных, координаторных, чувствительных нарушений не выявлено. На фоне приема леводопы наблюдался существенный регресс гипокинезии и ригидности, улучшение ходьбы и равновесия. В то же время отмечались дискинезии «пика дозы» в виде генерализованного хореоатетоза с преобладанием в правых конечностях. Суточная леводопозэквивалентная доза противопаркинсонических препаратов составляла 1150 мг/сут, время действия разовой дозы леводопы – менее 3 ч.

Для количественной характеристики паркинсонического синдрома и осложнений дофаминзаместительной терапии использовали Унифицированную рейтинговую шкалу

оценки БП (UPDRS). Отдельно рассчитывали показатели гипокинезии и ригидности для правых и левых конечностей. Повседневную активность оценивали по шкале Шваба–Ингланда, качество жизни – по опроснику PDQ–39. Пациентке также было проведено нейропсихологическое обследование (Монреальская шкала оценки когнитивных функций – MoCA, Батарея лобной дисфункции – FAB). Клинические данные пациентки представлены в табл. 1.

Наличие у пациентки инвалидизирующих моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий, сохранявшихся на фоне фармакологической коррекции, при высокой чувствительности паркинсонического синдрома к препаратам леводопы послужило показанием для нейрохирургического лечения.

Пациентке была выполнена МРТ головного мозга на аппарате с индукцией 3,0 Т: в режимах T2 и SWAN в левой ножке мозга в проекции STN и задней субталамической области, а также в проекции внутреннего сегмента бледного шара (GPi) слева было выявлено несколько крупных округлых образований, по интенсивности сигнала соответствующих цереброспинальной жидкости (рис. 1). Локализация образований, а также интенсивность сигнала с наибольшей вероятностью свидетельствовали в пользу расширенных ПВР. Для оценки возможности глубокой стимуляции мозга (deep brain stimulation – DBS) с мишенью в виде STN пациентке было проведено дополнительное МР-исследование в режиме DTI с последующей трехмерной реконструкцией кортикоспинальных трактов, которое продемонстрировало взаиморасположение расширенных ПВР, STN и кортикоспинальных трактов.

Стереотаксическая имплантация электродов для хронической электростимуляции в STN с двух сторон была проведена по принятой в Центре методике. Стереотаксические расчеты цели в левом STN были скорректированы с учетом локализации расширенного ПВР, по его передне-латеральной границе. Операция проводилась с применением методики микроэлектродной регистрации (МЭР). Максимальная зарегистрированная длина STN по траекториям МЭР составила слева 6 мм, справа – 5,5 мм. МЭР слева проведена по 2 траекториям, справа – по 3 траекториям.

Активность нейронов наблюдалась равномерно на протяжении всех траекторий. Всего в ходе МЭР зарегистрирована активность 62 нейронов: 36 – в левом полушарии, 26 – в правом полушарии. Активность нейронов STN характеризовалась средней частотой 41 имп/с (31–56 имп/с) со средним коэффициентом вариации 1,1 (0,9–1,2). Дорсальные отделы STN были представлены преимущественно пачечной активностью с высокой вариативностью межимпульсных интервалов, вентральные отделы характеризовались тоническим паттерном активности с более низким коэффициентом вариации и более высокой частотой разрядов. Сравнительный анализ нейронной активности STN левого и правого полушарий не показал значимых различий по базовым параметрам – средней частоте разрядов, коэффициенту вариации и индексу асимметрии (отношение медианы к среднему межимпульсному интервалу). Анализ вызванной активности нейронов STN позволил выделить 22 (35%) нейрона, реагирующие на двигательные тесты. При этом 15 (42%) нейронов были обнаружены в левом STN, и 7 (27%) – в правом. В отличие от правого полушария, где все моторные клетки наблюдались в дорсальных отделах, моторные нейроны левого (кривоного) полушария обнаруживались также в вентральных отделах STN.

Таблица 1. Клинические характеристики пациентки П. до операции и на фоне двусторонней стимуляции STN

Table 1. Clinical characteristics of patient P. before operation and on bilateral STN-DBS

Показатель / Parameter	Исходно / Before operation	На фоне глубокой стимуляции мозга / On DBS	
		через 3 мес / in 3 months	через 6 мес / in 6 months
UPDRS-II			
OFF	13	1	2
ON	0	1	2
UPDRS-III OFF	43	8	9
Гипокинезия UPDRS-III OFF (пункты 23–26 шкалы) / Hypokinesia UPDRS-III OFF (points 23–26 of the scale)			
правые конечности / right side	13	2	1
левые конечности / left side	6	3	4
Мышечная ригидность UPDRS-III OFF (пункт 22 шкалы) / Rigidity UPDRS-III OFF (point 22 of the scale)			
правые конечности / right side	5	0	0
левые конечности / left side	2	0	0
UPDRS-III ON	8	6	8
UPDRS-IV	8	0	3
Шкала Шваба–Ингланда, % / Schwab–England, %			
OFF	50	80	90
ON	100	100	100
PDQ-39	82	53	66
Леводопозэквивалентная доза, мг / Levodopa equivalent dose, mg	1150	450	450
Доза леводопы, мг / Levodopa dose, mg	750	150	150
MoCA	26	28	28
FAB	17	17	18

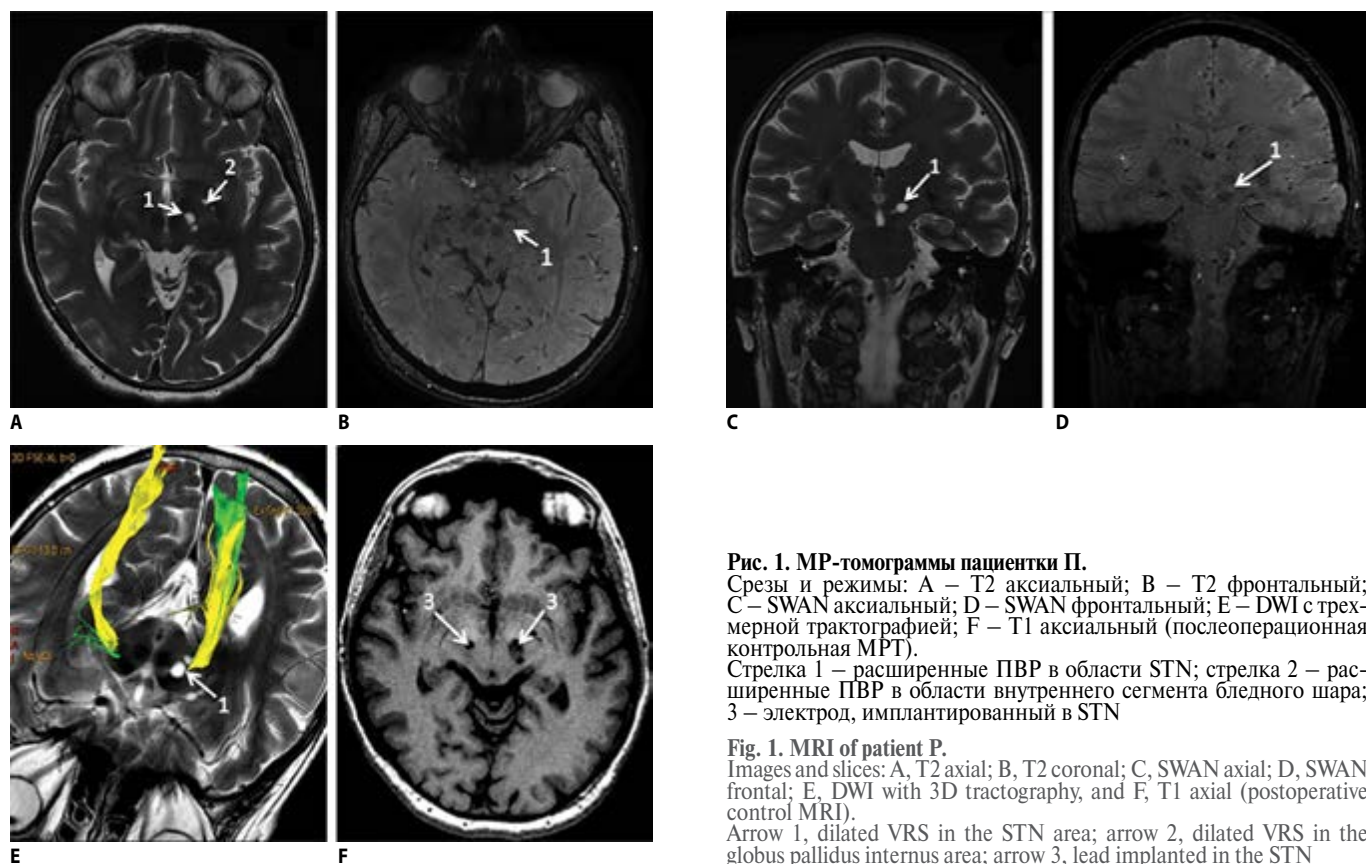


Рис. 1. МР-томограммы пациентки П.

Срезы и режимы: А – T2 аксиальный; В – T2 фронтальный; С – SWAN аксиальный; D – SWAN фронтальный; E – DWI с трехмерной трактографией; F – T1 аксиальный (послеоперационная контрольная МРТ).

Стрелка 1 – расширенные ПВП в области STN; стрелка 2 – расширенные ПВП в области внутреннего сегмента бледного шара; 3 – электрод, имплантированный в STN

Fig. 1. MRI of patient P.

Images and slices: A, T2 axial; B, T2 coronal; C, SWAN axial; D, SWAN frontal; E, DWI with 3D tractography; and F, T1 axial (postoperative control MRI).

Arrow 1, dilated VRS in the STN area; arrow 2, dilated VRS in the globus pallidus internus area; arrow 3, lead implanted in the STN

На рис. 1F представлены послеоперационные МР-томограммы пациентки П. Стрелки указывают на электроды, имплантированные в STN. Рядом с левым электродом визуализируется небольшое количество крови в одной из кривоногих, что косвенно свидетельствует об отсутствии сообщения между полостями.

На фоне постоянной DBS STN у пациентки значительно улучшились моторные функции (табл. 1). При контрольном осмотре через 6 мес после операции тяжесть двигательных нарушений по шкале UPDRS-III в OFF-периоде снизилась на 79%. При этом гипокинезия и ригидность в правых конечностях уменьшилась на 94%, в левых конечностях – на 50%. Повседневная активность в OFF-медикаментозном состоянии увеличилась до 90% по шкале Шваба–Ингланда. Также отмечены снижение тяжести моторных флуктуаций и дискинезий на 62,5% по шкале UPDRS-IV и регресс OFF-дистоний. Суточная эквивалентная дозы леводопы снижена на 61%, в терапии сохранены прамипексол 3 мг/сут и леводопа/бенсеразид 150 мг/сут. Отмечено улучшение качества жизни на 20% по шкале PDQ-39. Когнитивный статус не имел отрицательной динамики по сравнению с предоперационным уровнем.

Обсуждение

ПВР окружают стенки артериальных сосудов и прослеживаются от субарахноидального пространства в мозговой паренхиме до уровня артериол. Ряд авторов считает, что ПВР окружают и венозные сосуды. Наружную стенку ПВР формирует пограничная глиальная мембрана, покрывающая паренхиму мозга. У капиллярного конца артериолы базальная мембрана глиальной клетки соединяется с сосудистой мембраной, тем самым замыкая ПВР (рис. 2) [1, 5].

Расширенные ПВР (>2 мм) встречаются при МРТ у 1,6% здоровых индивидуумов и, как правило, не являются патологией [4]. Исключение составляют редкие случаи гигантских и множественных ПВР, оказывающих масс-эффект. Механизмы расширения ПВР до настоящего времени неизвестны.

Предложено несколько теорий, в том числе:

- атрофия окружающей мозговой паренхимы;
- периваскулярная потеря миелина;
- истончение адвентиции;
- изменение проницаемости сосудистой стенки;
- нарушение лимфатического оттока;
- повышенная извитость артериол [4].

По локализации выделяют три типа расширенных ПВР:

- I тип – базальные ганглии;
- II тип – граница серого и белого вещества долей большого мозга;
- III тип – средний мозг [1].

Клинические проявления расширенных ПВР можно условно разделить на две группы. Первая представлена гипертензионно-гидроцефальным синдромом, возникающим в результате обструкции ликворных путей в головном мозге [7–12]. Вторая объединяет широкий спектр очаговых неврологических симптомов: нарушения полей зрения [13], невралгия тройничного нерва [14], гемифациальный спазм [15], хорея [16], а также паркинсонический синдром.

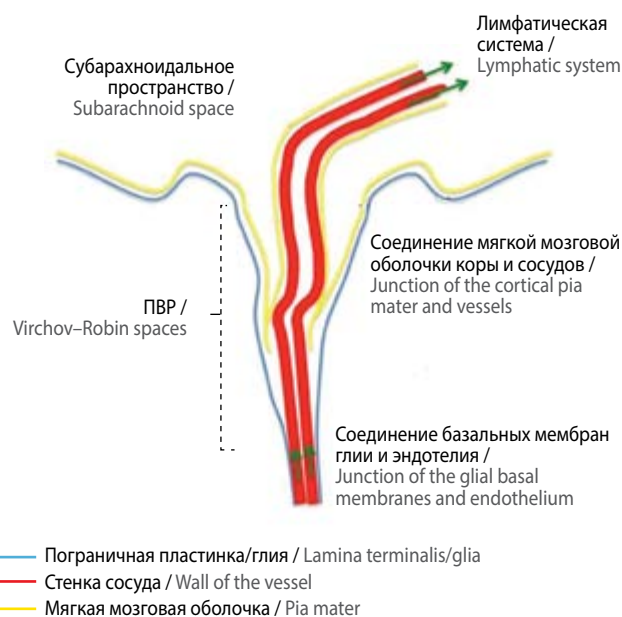


Рис. 2. Структура ПВР

Fig. 2. Structure of perivascular spaces

Развитие паркинсонического синдрома у пациентов с гигантскими ПВР описано в нескольких работах. М. Krause и соавт. (2005), А. Shoelbi и соавт. (2017) описали развитие гемипаркинсонизма в конечностях, контрлатеральных расширенным ПВР в ножке мозга и среднем мозге (включая красное ядро и черную субстанцию). В представленных наблюдениях у пациентов было выявлено одностороннее снижение пресинаптического захвата дофамина в стриатуме по данным позитронно-эмиссионной томографии, что трактовалось авторами как фактор, исключающий идиопатическую БП [17, 18]. В то же время описанные в статье С.Е. Papatyannis и соавт. (2003) симптомы паркинсонизма у пациентки преобладали с ипсилатеральной стороны по отношению к гигантскому ПВР, локализованному в среднем мозге, распространяющемся до моста и таламуса и вызывающему компрессию водопровода. Авторы подчеркивают кратковременность эффекта леводопы и потребность в шунтирующей операции у данной пациентки [19].

Ряд авторов затрудняется провести дифференциальный диагноз между паркинсоническим синдромом на фоне расширенных ПВР и БП, а также другими сходными заболеваниями (деменция с тельцами Леви, сосудистый паркинсонизм). У пациентки, описанной S.H. Mehta и соавт. (2013), симптомы паркинсонизма доминировали с ипсилатеральной стороны при локализации ПВР в области среднего мозга и черной субстанции, наблюдался частичный ответ на леводопу. По данным позитронно-эмиссионной томографии отмечалось двустороннее снижение захвата дофамина в стриатуме [20]. В клинических случаях, описанных В. Yilmaz и соавт. (2014) и М. Fernandez и соавт. (2016), отмечена двусторонняя локализация ПВР с проявлением в виде асимметричного паркинсонического синдрома. Несмотря на двустороннее снижение захвата дофамина и хороший ответ на леводопу, авторы не исключали вероятность вторичного паркинсонизма вследствие ПВР [21, 23].

L.V. Laitinen и соавт. (2000) при анализе 40 пациентов с БП, которым планировалась паллидотомия, выявили, что

пациенты с преимущественно правосторонней симптоматикой имели большее число расширенных ПВР больших размеров в области бледного шара справа, а пациенты с преимущественно левосторонней симптоматикой – слева. Была также обнаружена обратная ситуация с ПВР в области скорлупы: их оказалось больше с контрлатеральной стороны, однако статистически значимая разница обнаружена только для пациентов с преимущественно правосторонними симптомами и разницей в числе и размерах ПВР в правом и левом бледных шарах [23]. На латерализацию симптомов в сторону, контрлатеральную ПВР в скорлупе, указывали и три наблюдения пациентов с БП, представленные Т.А. Mestre и соавт. (2014) [2].

Что касается влияния расширенных ПВР на исходы хирургического лечения, то в серии наблюдений L.V. Laitinen и соавт. (2000) результаты подробно не обсуждались, однако авторы пишут, что у 85% пациентов был хороший результат паллидотомии, у 10% – умеренный и у 5% – плохой. При этом корреляции между результатом паллидотомии, локализацией и размерами ПВР не отмечалось, как и осложнений хирургического лечения [23]. J.M. Desaloms и соавт. (1998), изучавшие влияние дегенеративной и ишемической энцефалопатии на результаты паллидотомии, пришли к выводу, что у пациентов с множественными кривблорами в базальных ганглиях результаты паллидотомии оказались хуже, чем у пациентов с умеренной кортикальной атрофией, вентрикуломегалией или перивентрикулярными очагами. К тому же у таких пациентов чаще встречались транзиторные изменения психического статуса [24]. L.V. Laitinen и соавт. (2000), ссылаясь на эту статью, высказывают гипотезу, что причиной такого ухудшения была расчетная цель паллидотомии. J.M. Desaloms и соавт. использовали наиболее медиальные отделы задне-вентрального паллидума, в то время как L.V. Laitinen и соавт. проводили паллидотомию в дорсолатеральных отделах бледного шара [23].

При дифференциально-диагностическом поиске при выявлении кистозных образований на МРТ рассматривают лакунарный инфаркт, криптококкоз, мукополисахаридоз, нейроэпителиальные, арахноидальные и эпидермоидные кисты, нейроцистицеркоз [1]. ПВР отличает их изоинтенсивность ликвору во всех последовательностях, включая DWI, отсутствие изменения интенсивности МР-сигнала от окружающей паренхимы мозга, а также типичная локализация по ходу мелких пенетрирующих артерий. В то же время перечисленными характеристиками обладают и нейроэпителиальные кисты. Так, N.S. Negan и соавт. (2003) описали два случая возникновения двигательных нарушений у пациентов с нейроэпителиальными кистами в области базальных ганглиев. В первом случае у 27-летней женщины с прогрессирующей слабостью, тремором, баллизмом и хорееатетозом в правой руке выявлена киста (3 см в диаметре) в области чечевицеобразного ядра слева. Киста была стереотаксически пунктирована. По химическому составу жидкость не отличалась от ликвора, при цитологическом исследовании были обнаружены доброкачественные пигментированные звездчатые клетки. Во втором случае у 56-летней женщины причиной тремора, нарушения функции лицевого нерва, диплопии и нарушения походки явилось наличие крупной кисты в области правой ножки мозга. Гистологическое исследование подтвердило наличие нейроэпителиальной кисты [25]. Также в литературе описаны нейроэпителиальные кисты в таламусе, клинически проявляющиеся различными двигательными нарушениями, в первую очередь тремором [26, 27].

Нейроэпителиальные кисты обычно встречаются по средней линии, связаны с желудочковой системой или субарачноидальными щелями. Тем не менее в некоторых случаях провести дифференциальный диагноз между расширенными ПВР и нейроэпителиальными кистами, опираясь только на нейровизуализационные характеристики, без гистологического исследования, невозможно.

Кроме кистозных новообразований кривблоры могут иметь сходные нейровизуализационные характеристики с инфекционными кистами. В постановке правильного диагноза помогает МР-спектроскопия. В кистах инфекционного происхождения изменены уровни лактата, ацетата, сукцината и аминокислот. В кистозных новообразованиях бывает снижен уровень N-ацетиласпартата и увеличен уровень холина. Расширенные ПВР при МР-спектроскопии демонстрируют близкие к нормальной мозговой ткани характеристики, хотя встречаются наблюдения с повышенным уровнем лактата [6].

Можно предположить, что очаги в таламусе, наружном бледном шаре, скорлупе, хвостом ядра и черной субстанции могут вызывать развитие гемипаркинсонизма на контрлатеральной стороне. В то же время очаги в STN и внутреннем сегменте бледного шара у пациентов с БП теоретически должны облегчать проявления паркинсонического синдрома на контрлатеральной стороне. Однако перечисленные выше примеры указывают на латерализацию симптомов как в контрлатеральную, так и в ипсилатеральную сторону при возникновении паркинсонического синдрома. В то же время у пациентов с БП и расширенными ПВР латерализация происходит согласно представленной гипотезе: в контрлатеральную сторону – при локализации в скорлупе и в ипсилатеральную сторону – при локализации в бледном шаре. Тем не менее в представленном нами клиническом случае присутствует четкая латерализация симптомов в контрлатеральную очагам в STN и бледном шаре сторону.

Интересные данные мы получили при анализе нейронной активности STN пациентки П. Патологическая активность STN у больных БП наряду с увеличением частоты разрядов проявляется в трансформации тонического паттерна в пачечный ритмический паттерн активности [28, 29]. Наиболее важная особенность – это неоднородность распределения различных паттернов активности вдоль траектории продвижения микроэлектрода. Тонические нейроны располагаются преимущественно в вентральной части ядра. При этом показатели пачечных нейронов, которые распределены практически равномерно в толще STN, по мере приближения к вентральной границе ядра становятся ближе к значениям параметров, характерным для тонических нейронов. Таким образом, популяционная активность нейронов дорсолатеральной части STN характеризуется большей пачечностью, а активность вентромедиальной части – преимущественно тонической активностью [30].

Распределение пачечных и тонических нейронов, их локализация у исследуемой пациентки имели ряд особенностей. В левом («кривбразном») STN большая часть (64%) нейронов имела пачечный паттерн активности как в дорсальных, так и в вентральных отделах STN. При этом активность тонических нейронов наблюдалась только в вентральной половине ядра. В отличие от этого, активность правого STN была представлена нейронами обоих типов примерно в одинаковой пропорции. Пачечные нейроны

правого STN находились только в дорсальных отделах ядра, а активность тонических нейронов была распределена по ядру равномерно.

Еще одной особенностью было распределение нейронов, реагирующих на двигательные тесты. В отличие от правого STN, где все моторные клетки наблюдались в дорсальных отделах, моторные нейроны левого (кривоного) STN выявлялись также в вентральных отделах ядра. Увеличение активности пачечных нейронов в левом STN, расположение их по всему ядру вентрально и дорсально, а также преобладание моторных нейронов, вероятно, может свидетельствовать о компенсаторных изменениях в кривоном STN. Таким образом, расширение ПВР оказывало не деструктивное действие на STN, а напротив, могло компенсаторно увеличивать его активность, что, скорее всего, привело к латерализации симптомов в противоположную сторону.

Сравнивая результаты стимуляции кривоного и нормального STN у нашей пациентки, мы можем отметить, что стимуляция кривоного STN оказалась более эффективной. В OFF-периоде тяжесть гипокинезии справа уменьшилась на 12 баллов, слева – на 2 балла. Несмотря на то что это сравнение условно (эффект может зависеть от локализации электрода, значительной латерализации двигательных нарушений у пациентки), мы можем предполагать, что компримированное ПВР кривоное ядро приобрело дополнительную нейронную активность, ставшую причиной доминирования в клинической картине симптомов БП на контрлатеральной стороне. Это условно подтверждается

распределением моторных нейронов в кривоном ядре по всей траектории записи. В свою очередь, модуляция этого ядра с помощью DBS привела к пропорциональному снижению тяжести проявлений БП на доминирующей стороне.

Таким образом, расширенные ПВР обладают рядом характерных МРТ-признаков: изоинтенсивность ликвора и расположение по ходу пенетрирующих артерий. Дифференциальный диагноз в редких случаях (например, при нейроэпителиальных кистах) сложно провести без гистологического исследования. Расширенные ПВР могут по-разному влиять на структуры, в которых располагаются, – в зависимости от того, вызывают они компрессию этих структур или компенсаторное увеличение активности. Современные данные литературы не отвечают однозначно на вопрос, могут ли расширенные ПВР приводить к развитию паркинсонического синдрома (даже в случае гигантских ПВР в области среднего мозга с масс-эффектом). Однако влияние ПВР на течение БП, приводящее к доминированию симптомов с одной стороны, вероятнее всего, существует. Наличие расширенных ПВР не является противопоказанием к проведению DBS при соответствующей предоперационной оценке локализации мишени.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-015-00140.

The study supported by RFBR (project # 18-015-00140).

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

Список литературы/References

1. Kwee R.M., Kwee T.C. Virchow–Robin spaces at MR imaging. *Radiographics* 2007; 27: 1071–1086. DOI: 10.1148/rg.274065722. PMID: 17620468.
2. Mestre T.A., Armstrong M.J., Walsh R. et al. Can isolated enlarged Virchow–Robin spaces influence the clinical manifestations of Parkinson's disease? *Mov Disord Clin Pract* 2014; 1: 67–69. DOI: 10.1002/mdc3.12009.
3. Dobrovol'skiy G.F. *Ul'trastruktura obolochek i paravazal'nykh struktur arteriy golovnoy mozga* [Ultrastructure of the cranial meninges and paravascular structures]. Moscow, 2014. 172 p. (In Russ.)
4. Baron M.A., Mayorova N.A. *Funktsional'naya stereomorfologiya mozgovykh obolochek* [Functional stereomorphology of the cranial meninges]. Moscow, 1982. 349 p. (In Russ.)
5. Orekovi D., Klarica M. A new look at cerebrospinal fluid movement. *Fluids Barriers CNS* 2014; 11: 16. DOI: 10.1186/2045-8118-11-16. PMID: 25089184.
6. Buell T., Ramesh A., Ding D. et al. Dilated Virchow–Robin spaces mimicking a brainstem arteriovenous malformation. *J Neurosci Rural Pract* 2017; 8: 291–293. DOI: 10.4103/0976-3147.203826. PMID: 28479813.
7. Kumar A., Gupta R., Garg A., Sharma B.S. Giant mesencephalic dilated Virchow Robin spaces causing obstructive hydrocephalus treated by endoscopic third ventriculostomy. *World Neurosurg* 2015; 84: 2074.e11–2074.e14. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.07.010. PMID: 26183138.
8. Ottenhausen M., Meier U., Tittel A., Lemcke J. Acute decompensation of noncommunicating hydrocephalus caused by dilated Virchow–Robin spaces type III in a woman treated by endoscopic third ventriculostomy: a case report and review of the literature. *J Neurol Neurosurg A Cent Eur Neurosurg* 2013; 74(suppl.1): e242–e247. DOI: 10.1055/s-0033-1349339. PMID: 23929406.
9. Roelz R., Egger K., Reinacher P. Giant perivascular spaces causing hemiparesis successfully treated by cystoventriculoperitoneal shunt. *Br J Neurosurg* 2015; 29: 100–102. DOI: 10.3109/02688697.2014.957160. PMID: 25232805.
10. Revel F., Cotton F., Haine M., Gilbert T. Hydrocephalus due to extreme dilation of Virchow–Robin spaces. *BMJ Case Rep* 2015; 2015. DOI: 10.1136/bcr-2014-207109. PMID: 25564639.
11. Rohlf's J., Riegel T., Khalil M. et al. Enlarged perivascular spaces mimicking multicystic brain tumors. *J Neurosurg* 2005; 102: 1142–1146. DOI: 10.3171/jns.2005.102.6.1142. PMID: 16028777.
12. Baldawa S.S., Easwer H.V., Nair S., Menon G. Mesencephalothalamic giant Virchow–Robin space causing obstructive hydrocephalus. *Neurosurg Quart* 2011; 21: 214–218. DOI: 10.1097/WNQ.0b013e318215c8a5.
13. Zafar N., Alaïd A., Rohde V., Mielke D. Intermittent visual field defects

- caused by a dilated virchow-robin space close to the optic radiation: therapeutic and pathomechanical considerations. *Br J Neurosurg* 2015; 29: 549–551. DOI: 10.3109/02688697.2015.1019417. PMID: 25822094.
14. Ranjan M., Dupre S., Honey C.R. Trigeminal neuralgia secondary to giant Virchow–Robin spaces: A case report with neuroimaging. *Pain* 2013; 154: 617–619. DOI: 10.1016/j.pain.2013.01.008. PMID: 23452387.
15. Solak O., Yaman M., Haktanir A. et al. Widening of Virchow–Robin spaces in the brain stem causing hemifacial spasm. *Eur J Radiol Extra* 2009; 70: e1–e3. DOI: 10.1016/j.ejrex.2008.10.004.
16. Zacharia T.T. Giant tumefactive perivascular spaces manifesting as chorea bilaterally. *J Neuroimaging* 2011; 21: 205–207. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2009.00448.x. PMID: 19888927.
17. Krause M., Hahnel S., Haberkorn U., Meinck H.M. Dopa-responsive hemiparkinsonism due to midbrain Virchow–Robin spaces? *J Neurol* 2005; 252: 1555–1557. DOI: 10.1007/s00415-005-0890-0. PMID: 16284714.
18. Shoeibi A., Litvan I. Levodopa-responsive parkinsonism associated with giant Virchow–Robin spaces: a case report. *Mov Disord Clin Pract* 2017; 4: 619–622. DOI: 10.1002/mdc3.12484.
19. Papayannis C.E., Saidon P., Rugilo C.A. et al. Expanding Virchow Robin spaces in the midbrain causing hydrocephalus. *Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1399–1403. PMID: 12917137.
20. Mehta S.H., Nichols F.T.III, Espay A.J. et al. Dilated Virchow–Robin spaces and parkinsonism. *Mov Disord* 2013; 28: 589–590. DOI: 10.1002/mds.25474. PMID: 23575640.
21. Yilmaz B., Toktas Z.O., Eksi M.S. et al. Giant dilations of perivascular spaces in deep brain locations: A cause for Parkinsonism? *Neurol India* 2014; 62: 334–335. DOI: 10.4103/0028-3886.137022. PMID: 25033870.
22. López Fernández M., Fraga Bau A., Volkmer García C.M., Canneti Heredia B. Espacios de Virchow–Robin: ¿una causa de parkinsonismo? *Neurologia* 2016; 31: 493–494. DOI: 10.1016/j.nrl.2015.01.002. PMID: 25728953.
23. Laitinen L.V., Chudy D., Tengvar M. et al. Dilated perivascular spaces in the putamen and pallidum in patients with parkinson's disease scheduled for pallidotomy: A comparison between MRI findings and clinical symptoms and signs. *Mov Disord* 2000; 15: 1139–1144. PMID: 11104197.
24. Desaloms J.M., Krauss J.K., Lai E.C. et al. Posteroventral medial pallidotomy for treatment of Parkinson's disease: preoperative magnetic resonance imaging features and clinical outcome. *J Neurosurg* 1998; 89: 194–199. DOI: 10.3171/jns.1998.89.2.0194. PMID: 9688112.

25. Heran N.S., Berk C., Constantoyannis C., Honey C. Neuroepithelial cysts presenting with movement disorders: two cases. *Can J Neurol Sci* 2003; 30: 393–396. PMID: 14672275.
26. Colnat-Coulbois S., Marchal J.C. Thalamic ependymal cyst presenting with tremor. *Childs Nerv Syst* 2005; 21: 933–935. DOI: 10.1007/s00381-004-1097-x. PMID: 15654630.
27. Rajshekhar V. Benign thalamic cyst presenting with contralateral postural tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 521. PMID: 8089693.
28. Rodriguez-Oroz M.C., Rodriguez M., Guridi J. et al. The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological charac-

teristics. *Brain* 2001; 124: 1777–1790. PMID: 11522580.
29. Steigerwald F., Potter M., Herzog J. et al. Neuronal activity of the human subthalamic nucleus in the parkinsonian and nonparkinsonian state. *J Neurophysiol* 2008; 100: 2515–2524. DOI: 10.1152/jn.90574.2008. PMID: 18701754.
30. Belova E.M., Nezvinskiy A. A., Usova S.V. et al. [Neuronal activity of subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease]. *Physiology cheloveka* 2018; 44(4): 50–59. (In Russ.)

Поступила/Received 09.06.2018
Принята в печать/Accepted 31.08.2018

Со списком литературы на русском языке можно ознакомиться на сайте журнала.

Информация об авторах: Томский Алексей Алексеевич – к.м.н., рук. группы функциональной нейрохирургии ФГАУ НМИЦ НХ, Москва, Россия;

Гамалея Анна Александровна – невролог научно-консультативного отделения ФГАУ НМИЦ НХ, Москва, Россия;

Асриянц Светлана Валерьевна – клинический ординатор группы функциональной нейрохирургии ФГАУ НМИЦ НХ, Москва, Россия;

Седов Алексей Сергеевич – к.б.н., зав. лаб. клеточной нейрофизиологии человека ИХФ РАН, Москва, Россия;

Белова Елена Михайловна – к.б.н., с.н.с. лаб. клеточной нейрофизиологии человека ИХФ РАН, Москва, Россия;

Баталов Артем Игоревич – асп. отд. нейрорентгенологии ФГАУ НМИЦ НХ, Москва, Россия;

Пронин Игорь Николаевич – акад. РАН, д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, зав. отд. рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ НМИЦ НХ, Москва, Россия

Information about the authors: Alexey A. Tomsky, PhD (Med.), Head of the Group of functional neurosurgery, National Medical Research Center of Neurosurgery named after N.N. Burdenko, Moscow, Russia;

Anna A. Gamaleya, neurologist, Outpatient Department, National Medical Research Center of Neurosurgery named after N.N. Burdenko, Moscow, Russia;

Svetlana V. Asriyanz, resident in neurosurgery, Group of functional neurosurgery, National Medical Research Center of Neurosurgery named after N.N. Burdenko, Moscow, Russia;

Alexey S. Sedov, PhD (Biol.), Head of the Laboratory of human cell neurophysiology, Semenov Institute of Chemical Physics RAS, Moscow, Russia;

Elena M. Belova, PhD (Biol.), senior researcher, Laboratory of human cell neurophysiology, Semenov Institute of Chemical Physics RAS, Moscow, Russia;

Artem I. Batalov, PhD student, Department of Neuroradiology, National Medical Research Center of Neurosurgery named after N.N. Burdenko, Moscow, Russia;

Igor N. Pronin, academician of RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director by Research, Head of Department of Neuroradiology, National Medical Research Center of Neurosurgery named after N.N. Burdenko, Moscow, Russia.