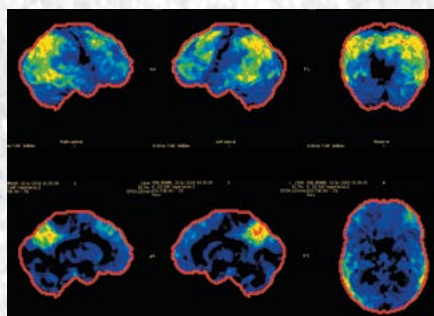


# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

Том 11 №4



## **На острие науки**

---

Немоторные симптомы болезни Паркинсона

## **Оригинальные статьи**

---

### ***Клиническая неврология***

Дисплазия соединительной ткани и провоцирующие факторы при диссекции магистральных артерий головы

Влияние газотранспортной системы мозгового кровотока на электрическую активность

Лечение спондилогенной шейной миелопатии

### ***Экспериментальная неврология***

Экспрессия MAPK и инфламасом при болезни Альцгеймера

## **Технологии**

---

Видеонистагмография в диагностике глазодвигательных нарушений

## **Клинический разбор**

---

ПЭТ/КТ в ранней диагностике болезни Альцгеймера

## **Научный обзор**

---

Ишемический инсульт и наследственные тромбофилические состояния





# НАЦИОНАЛЬНАЯ ОЛИМПИАДА ПО НЕВРОЛОГИИ «Будущие неврологи XXI века» – первые 5 лет

15 декабря 2017 г. в Научном центре неврологии проводится V Национальная олимпиада для студентов старших курсов медицинских вузов «Будущие неврологи XXI века». С 2013 г. проведение олимпиады стало ежегодной традицией Научного центра неврологии, цель которой – привлечение талантливой молодежи к клинической и экспериментальной неврологии, как одной из наиболее бурно развивающихся областей медицинской науки. За 5 лет в олимпиаде приняли участие более 1000 студентов, представляющих медицинские вузы из разных регионов России. Национальная олимпиада по неврологии продолжает череду совместных проектов ФГБНУ «Научный центр неврологии» и биотехнологической компании ЗАО «ФИРН М».

В 2017 г. на онлайн тестирование было зарегистрировано более 470 человек из разных регионов России, и это – рекорд за все годы проведения олимпиады. 28 студентов, набравших наибольшее количество баллов, примут участие в очном финальном туре, который пройдет в стенах Научного центра неврологии. Конкурсная программа олимпиады оценивает в первую очередь знания студентов старших курсов в области неврологии, а также коммуникабельность и общую эрудицию участников. Традиционно участников финала ожидают следующие конкурсы: «Неврология в искусстве», «У постели больного», «Кот в мешке». Трое участников, показавших наилучший результат на очном туре, примут участие в суперфинале и продолжат борьбу за звание победителя. Все участники-финалисты, получают ценные призы и подарки, а тройка суперфиналистов – денежные премии и возможность участия в образовательных программах ФГБНУ «Научный центр неврологии» на льготных условиях.

В этом году олимпиада посвящена памяти Александра Червякова – талантливого молодого ученого, одного из вдохновителей и создателей этого мероприятия. На протяжении всех предыдущих лет Александр был самым активным организатором и генератором идей: придумывал вопросы, видеосюжеты, писал сценарии, вдохновлял своих молодых коллег на подвиги, был примером для них. К величайшему сожалению, 2 марта 2017 г. Александра не стало, но он продолжает жить в наших сердцах, а память о нем дает силы двигаться дальше, придавая олимпиаде и другим его проектам больше мощи и масштаба.

Удачи всем участникам олимпиады!



## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

## ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Александров А.В. — проф., Научный центр здоровья Университета Тенесси (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., академик РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

Мухина И.В. — д.б.н., проф., ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России (Нижегород, Россия)

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

Пронин И.Н. — д.м.н., проф., академик РАН, ФГАУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академ. 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., академик 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., академик РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Лихтерман Л.Б. — д.м.н., проф., ФГАУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академ. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

Рахмонов Р.А. — д.м.н., Таджикиский государственный медицинский университет им. Абуали Ибн Сино (Душанбе, Таджикистан)

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

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

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

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

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

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

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

# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

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

Том 11 № 4 2017

[www.annaly-nevrologii.com](http://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](mailto:soveropress@bk.ru), [www.annaly-nevrologii.com](http://www.annaly-nevrologii.com), [www.soveropress.ru](http://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](http://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 4 100 экз.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Подписка в редакции и на сайте. Подписные индексы в каталоге «Пресса России»: 1 1878 (на год), 29662 (на полгода).

На 1-й с. обложки: рис. 2 из статьи Прокопенко С.В. и др. (с. 67)



## EDITOR-IN-CHIEF

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

## DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Illarioshin 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.), Nizhnyi Novgorod State Medical Academy (Nizhny Novgorod, Russia)

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

Pronin I.N. – Prof., D.Sci (Med.), Memb. of RAS, Scientific Research Neurosurgery Institute 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, Los Angeles Country USC Medical Center (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)

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

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

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

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

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

Likhterman L.B. – Prof., D.Sci (Med.), Scientific Research Neurosurgery Institute named after N.N. Burdenko (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

Shmyrev V.I. – Prof., D.Sci (Med.), Central State Medical Academy (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

Том 11 № 4 2017

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](http://www.annaly-nevrologii.com), [www.sovereignpress.ru](http://www.sovereignpress.ru)

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Enforcement of Legislation in the Sphere of Mass Communications and Protection of 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](http://www.annaly-nevrologii.com). Post-graduate students are not charged publication fees.

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. 2 from the article Prokopenko S.V. et al. (p. 67)

## В номере:

### На острие науки

- Немоторные симптомы болезни Паркинсона: подводная часть айсберга 5  
*Н.В. Титова, К.Р. Чаудури*  
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; Международный Центр Передового Опыта Национального Фонда Болезни Паркинсона, Королевский колледж Лондона и Королевский госпиталь, Лондон, Великобритания
- 

### Оригинальные статьи

#### Клиническая неврология

- Маркеры дисплазии соединительной ткани при диссекции магистральных артерий головы и провоцирующие факторы диссекции 19  
*М.В. Губанова, Л.А. Калашникова, Л.А. Добрынина, К.В. Шамтиева, А.Б. Бердалин*  
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия
- 

- Влияние газотранспортной системы мозгового кровотока на медленную электрическую активность головного мозга у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 29  
*В.Ф. Фокин, Н.В. Пономарева, Р.Б. Медведев, М.М. Танашиян, А.А. Шабалина*  
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
- 

- Ламиналастика и корпорэктомия в лечении спондилогенной шейной миелопатии 36  
*М.Д. Древаль, С.О. Арестов, Д.В. Петросян, А.А. Кащеев, А.В. Вершинин, Е.Н. Полторако, А.О. Гуца*  
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
- 

#### Экспериментальная неврология

- Экспрессия МАРК и инфламмасом в клетках головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера 45  
*Я.В. Горина, О.Л. Лопатина, Ю.К. Комлева, А.И. Черных, А.Б. Салмина*  
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона», Красноярск, Россия
- 

### Технологии

- Видеонистагмография в диагностике глазодвигательных нарушений 52  
*А.И. Белякова-Бодина, Е.В. Бриль, О.С. Зимнякова, М.А. Аникина, А.Г. Брутян*  
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГБУ ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия
- 

### Клинический разбор

- Клинический случай применения ПЭТ/КТ в ранней диагностике болезни Альцгеймера 65  
*С.В. Прокопенко, Б.В. Баранкин, Н.М. Марьяна, Е.Ю. Можейко, А.Ф. Безденежных, Т.Д. Корягина, Н.Г. Чанчикова, Н.А. Токарев, Е.А. Карлова, А.В. Озерская, Е.А. Бадрин, К.В. Белугин, А.А. Савельева, Н.В. Шепелевич*  
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ, Красноярск, Россия; ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», Красноярск, Россия
- 

### Научный обзор

- Ишемический инсульт и наследственные тромбофилические состояния 71  
*Н.В. Пизова*  
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия
-

## Table of Contents:

### On the cutting edge of science

- Non-motor symptoms of Parkinson's disease: the submerged part of the iceberg 5  
*Natalia V. Titova, K. Ray Chaudhuri*  
*N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia; National Parkinson Foundation International Centre of Excellence, King's College London and King's College Hospital, London, United Kingdom*
- 

### Original articles

#### Clinical neurology

- Markers of connective tissue dysplasia in cervical artery dissection and its predisposing factors 19  
*Maria V. Gubanova, Lyudmila A. Kalashnikova, Larisa A. Dobrynina, Kamila V. Shamtieva, Aleksandr B. Berdalin*  
*Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia*
- 

- Influence of the blood gas transport system on brain millivolt scale direct current potentials in patients with vascular encephalopathy 29  
*Vitaliy F. Fokin, Nataliya V. Ponomareva, Roman B. Medvedev, Marine M. Tanashyan, Alla A. Shabalina*  
*Research Center of Neurology, Moscow, Russia*
- 

- Laminoplasty and corporectomy in the treatment of cervical spondylotic myelopathy 36  
*Maksim D. Dreval', Sergey O. Arestov, David V. Petrosyan, Aleksey A. Kashcheev, Andrey V. Vershinin, Ekaterina N. Poltorako, Artem O. Gushcha*  
*Research Center of Neurology, Moscow, Russia*
- 

#### Experimental neurology

- Expression of MAPK and inflammasomes in cells of the brain in experimental Alzheimer's disease 45  
*Yana V. Gorina, Ol'ga L. Lopatina, Yuliya K. Komleva, Anatoliy I. Chernykh, Alla B. Salmina*  
*Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; Krasnoyarsk City Hospital № 20 named after I.S. Berzon, Krasnoyarsk, Russia*
- 

### Technologies

- Videonystagmography in the diagnosis of oculomotor disorders 52  
*Alexandra I. Belyakova-Bodina, Ekaterina V. Bril', Olga S. Zimnyakova, Marina A. Anikina, Amayak G. Broutyan*  
*Research Center of Neurology, Moscow, Russia; A.I. Burnazyan Federal Medical and Biophysical Center, Moscow, Russia*
- 

### Clinical analysis

- PET-CT in early detection of Alzheimer's disease: a case report 65  
*Semen V. Prokopenko, Boris V. Barankin, Natal'ya M. Mar'ina, Elena Y. Mozheyko, Anna F. Bezdenezhnykh, Tat'yana D. Koryagina, Natal'ya G. Chanchikova, Nikolay A. Tokarev, Elena A. Karlova, Anastasiya V. Ozerskaya, Evgeniy A. Badrin, Kirill V. Belugin, Anastasiya A. Savel'eva, Nikolay V. Shepelevich*  
*Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia; Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia*
- 

### Review

- Ischemic stroke and inherited thrombophilias 71  
*Natalya V. Pizova*  
*Yaroslavl' State Medical University, Yaroslavl', Russia*
-

# Немоторные симптомы болезни Паркинсона: подводная часть айсберга

Н.В. Титова<sup>1</sup>, К.Р. Чаудури<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Международный Центр Передового Опыта Национального Фонда Болезни Паркинсона, Королевский колледж Лондона и Королевский госпиталь, Лондон, Великобритания

Джеймс Паркинсон, лондонский врач, в 1817 г. в своем классическом эссе описал состояние, которое он назвал «дрожательным параличом» и которое теперь известно как болезнь Паркинсона (БП). Паркинсон отметил тремор, брадикинезию, мышечную ригидность, согбенную позу, но также обратил внимание на нарушение сна, психотические симптомы, деменцию и вегетативные нарушения, которые теперь относят к немоторным симптомам (НМС) заболевания. Несмотря на высокую значимость этих проявлений, до сих пор НМС остаются плохо диагностируемыми и недостаточно изученными. Описание нейропатологических коррелятов НМС и разработка в начале 2000-х гг. инструментов для их холистической оценки, таких как опросник НМС (NMSQuest) и шкала НМС (NMSS), показали важность указанных проявлений при БП и позволили установить тесную связь НМС с качеством жизни. Во многих странах оценка НМС при БП входит в стандарт надлежащей клинической практики. Изучение интегральной роли НМС в клинической структуре БП и естественного течения заболевания привели к пониманию БП как сложной комбинации моторных и немоторных проявлений с длительной продромальной фазой, в которой ряд НМС являются доминирующими. Продромальный период является весьма актуальной и значимой темой исследований: биомаркеры, ассоциированные с НМС, могут помочь идентифицировать индивидуумов, которые находятся в группе риска по развитию моторных проявлений БП и являются потенциальными кандидатами для нейропротекторной терапии. Система оценки вклада НМС в общий фенотип заболевания в виде «общей тяжести НМС» с пороговыми значениями степеней была валидирована при БП и может использоваться в качестве критерия результата и исхода лечебных вмешательств в клинических исследованиях. Множественная нейротрансмиттерная дисфункция у пациентов с БП проявляется в виде различных немоторных подтипов, выявление которых позволит разработать подходы к персонализированной и прецизионной медицине при данном заболевании.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, продромальная стадия, немоторные симптомы, персонализированная медицина.

**Для цитирования:** Титова Н.В., Чаудури К.Р. Немоторные симптомы болезни Паркинсона: подводная часть айсберга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(4): 5–18.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.1

## Non-motor symptoms of Parkinson's disease: the submerged part of the iceberg

Natalia V. Titova<sup>1</sup>, K. Ray Chaudhuri<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>National Parkinson Foundation International Centre of Excellence, King's College London and King's College Hospital, London, United Kingdom

James Parkinson, a physician from London, described the «shaking palsy» now known as Parkinson's disease (PD) in his classic essay in 1817. Parkinson noted tremor, bradykinesia, rigidity and stooped posture as the key motor features of this condition but also drew attention to sleep dysfunction, delirium, dementia, and dysautonomia, now known to be non-motor symptoms (NMS) of PD. In spite of their importance, NMS in PD still remain under-recognised and poorly studied. Description of neuropathological correlates of NMS, as well as the development of comprehensive tools for their assessment in the early 2000's, such as the NMS questionnaire (NMSQuest) and scale (NMSS), helped to establish the importance of NMS in PD and their crucial link with quality of life. In many countries, NMS evaluation in PD is now a part of the good clinical practice standards. Studies of the integral role of NMS in PD clinical structure and natural history of PD led to the concept of PD as a complex combination of motor and non-motor manifestations with a long prodromal phase dominated by a number of NMS. The prodromal phase of PD is a major current research topic: NMS-associated biomarkers may help to identify subjects who are at risk of developing motor-phase PD and, potentially, are candidates for neuroprotective therapies. NMS burden grading with cut off values, which can be used as outcome measure in clinical trials in patients with PD, have been validated. The complex multi-neurotransmitter dysfunction of PD has been reported to manifest clinically as difereent non-motor subtypes. Recognition of such subtypes may lead to the emergence of personalized and precision medicine approaches in PD.

**Keywords:** Parkinson's disease, prodromal stage, non-motor symptoms, personalized medicine.

**For citation:** Titova N.V., Chaudhuri K.R. [Non-motor symptoms of Parkinson's disease: the submerged part of the iceberg] *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017; 11(4): 5–18.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.1

**Б**лезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием в мире (120–200 случаев на 100 000 населения) [1, 2]. В нашей стране каждый час БП диагностируется в среднем у 1–2 человек. Согласно имеющимся эпидемиологическим данным, заболевание разовьется у одного из 50 людей в возрасте старше 80 лет, а около 10% случаев будут диагностированы у пациентов в возрасте до 40 лет [1]. Практически у каждого пациента, страдающего БП, в клинической картине присутствуют немоторные симптомы (НМС). Исследования показывают, что в среднем большинство пациентов имеют 8–12 НМС [3–5]. Высокая частота немоторных проявлений позволила пересмотреть существующую концепцию БП, и современная диагностика БП включает снижение обоняния и кардиальную симпатическую дисфункцию в качестве поддерживающих критериев [6]. В 2006 г. J.W. Langston обратил внимание на синдромный характер БП и использовал термин «Parkinson's complex». Он сравнил «паркинсонический комплекс» с айсбергом, в котором видимая, но малая часть представляет собой двигательные симптомы. В то же время другие патофизиологические аспекты БП составляют скрытую подводную массивную часть айсберга и ассоциированы с немоторными проявлениями заболевания [7]. Концепция J.W. Langston послужила толчком к тому, что в настоящее время БП признается в такой же степени немоторным заболеванием, как и моторным, с широким диапазоном НМС на продромальном этапе, а также

на всех последующих «двигательных» этапах, вплоть до последней паллиативной стадии [8, 9].

### Продромальная немоторная стадия БП

Наличие продромальной стадии при БП достоверно установлено во многих исследованиях [9]. Клинически она проявляется широким спектром НМС, которые включают гипосмию, нарушение поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (REM-фазу сна) и другие НМС, перечисленные в табл. 1. Нарушение поведения в REM-фазу сна считается признаком синуклеопатии с риском фенотипической конверсии в БП – более 80% в течение 10 лет [10]. В настоящее время проводится ряд проспективных когортных исследований лиц с повышенным риском с целью установить наилучший способ диагностики продромального периода, который может длиться до 10 лет. Специальная рабочая группа Международного общества изучения двигательных расстройств также попыталась вывести алгоритм выявления продромального периода на основе нескольких НМС и других факторов [11]. Определение продромальной немоторной фазы имеет решающее значение для начала нейропротекторной терапии до проявления первых двигательных симптомов. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с <sup>18</sup>F-флюородопой и другими лигандами, ОФЭКТ (однофотонная эмиссионная компьютерная томография) с визуализацией транспортера дофамина (DaT-SCAN), транскраниальное ультразвуковое исследо-

Таблица 1. Список «продромальных» немоторных симптомов и потенциальный риск развития моторных симптомов болезни Паркинсона

Немоторный симптом	Риск БП
Нарушение поведения в REM-фазу сна	80% пациентов – прогрессирование до клинически выраженной альфа-синуклеопатии в течение 10–12 лет
Эпизоды движений в REM-фазу сна	Высокий риск развития нарушения поведения в фазу сна с быстрым движением глаз (по данным полисомнографии)
Позднее проявление гипосмии/аносмии	Прогрессирование с появлением двигательных нарушений при БП
Эпизоды депрессии	Признак продромальной стадии БП
Запоры	Повышенный риск развития БП
Повышенная дневная сонливость	Повышенный риск развития БП
Утомляемость	Повышенный риск развития БП
Аномалии цветового зрения/зрительного восприятия	Повышенный риск развития БП
Эректильная дисфункция	Повышенный риск развития БП
Боль (часто односторонняя)	Боль часто проявляется на стороне первых двигательных симптомов БП
Нарушение когнитивных функций	По последним данным, признак продромальной стадии (когортные исследования PPMI)

Примечание: REM – rapid eye movement (быстрые движения глаз)

Table 1. “Prodromal” non-motor symptoms and potential risk of the development of motor Parkinson’s disease

Non-motor symptom	Risk of motor PD
REM sleep behaviour disorder	80% of patients – progression to alpha synucleinopathy in 10–12 years
REM sleep behaviour events	High risk of developing RBD (polysomnography based evidence)
Late onset hyposmia/anosmia	Progression to motor PD
Episodic major depression	Prodromal PD feature
Constipation	Higher risk of developing PD
Excessive daytime sleepiness	Higher risk of developing PD
Fatigue	Higher risk of developing PD
Abnormal colour vision/visual perception	Higher risk of developing PD
Erectile dysfunction	Higher risk of developing PD
Pain (often unilateral)	Pain often evident on side first affected at motor PD diagnosis
Cognitive impairment	Recent evidence of prodromal feature from PPMI cohort studies

Notes: REM – rapid eye movement; PD – Parkinson’s disease



вание среднего мозга (черной субстанции) и сканиграфия сердца с изотопом MIBG (metaiodobenzylguanidine) были предложены в качестве возможных методов оценки визуализационных биомаркеров продромального периода [11, 12]. В 2017 г. K. Doppler и соавт. показали роль биопсии кожи (патологические формы альфа-синуклеина) в качестве маркера премоторной стадии у индивидумов с нарушением поведения в REM-фазу сна [13]. Нарушение поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз в настоящее время считается одним из ключевых продромальных клинических биомаркеров развития деменции при БП [10, 14]. Кроме этого, недавно были проведены исследования, показавшие, что мутации в генах *GBA* и *LRRK2* могут служить маркерами еще более ранней, «до-продромальной» стадии БП, когда симптомы полностью отсутствуют, но есть предрасположенность к развитию заболевания [15].

### Эпидемиология и «общая тяжесть» немоторных симптомов

Эпидемиология НМС изучалась с использованием валидированных инструментов оценки и методов кластер-

Таблица 2. Распространенность (частота) ряда немоторных симптомов по результатам международных когортных исследований с использованием опросника NMSQuest [16]

НМС	Среднее значение (%)	Диапазон (%)
<b>Когнитивные нарушения</b>		
Память	45,8	37,9–62,5
Концентрация внимания	38,7	29,6–50
<b>Депрессия</b>		
Подавленность	42,5	22,5–56
Тревожность	43,4	30,7–55,8
<b>Сон</b>		
Повышенная дневная сонливость	30,5	21,2–37,1
Бессонница	40,9	17,6–52,5
Нарушение поведения в REM-фазу сна	34,2	29,6–38,7
Синдром беспокойных ног	35,8	27,7–41,1
<b>Утомляемость</b>	41,5	31,1–58,1
<b>Боль</b>	31,1	18,2–45,9
<b>Нарушения желудочно-кишечного тракта</b>		
Нарушение глотания	25,4	16,1–30,3
Запоры	46,5	27,5–71,7
<b>Нарушение мочеиспускания</b>		
Императивные позывы к мочеиспусканию	53,4	35–61
Никтурия	53,8	26,4–66,7
<b>Сравнение групп в целом (по данным NMSQuest)</b>	<b>Количество симптомов (среднее значение)</b>	<b>Количество симптомов (диапазон)</b>
Пациенты, страдающие БП	8,3	4–19
Контрольная группа	3,5	2–12

Примечания: НМС – немоторные симптомы; БП – болезнь Паркинсона; REM – rapid eye movement (быстрые движения глаз)

ного анализа как у впервые выявленных пациентов (еще не получающих противопаркинсоническую терапию), так у леченых больных и на начальных и развернутых стадиях БП [16, 17]. Диапазон частот различных НМС, по данным проведенных исследований с использованием опросника NMSQuest, показан в табл. 2. В целом среднее число НМС у пациента с БП варьирует от 4 до 19 по сравнению с контрольной группой, в которой этот показатель составлял от 2 до 12 [16]. Наиболее частым НМС оказалось нарушение мочеиспускания, далее по убыванию идут запоры, нарушения памяти, тревога, депрессия, утомляемость и инсомния.

НМС оказывают значительное влияние на качество жизни пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними. Крупномасштабное итальянское исследование PRIAMO также подтвердило, что качество жизни у пациентов с НМС значительно хуже по сравнению с пациентами без НМС [18]. На поздней и паллиативной стадии БП вклад НМС имеет огромное значение: НМС могут являться причиной госпитализации и пребывания в специализированных учреждениях, что несет большие финансовые затраты для общества [19, 20]. Используя множественный линейный регрессионный анализ,

Table 2. Published prevalence (frequency) data of a range of non-motor symptoms (NMS) from international cohort studies using the NMS questionnaire [16]

NMS	Mean (%)	Range (%)
<b>Cognitive</b>		
Memory	45.8	37.9–62.5
Concentration	38.7	29.6–50
<b>Depression</b>		
Sadness	42.5	22.5–56
Anxiety	43.4	30.7–55.8
<b>Sleep</b>		
Excessive daytime sleepiness	30.5	21.2–37.1
Insomnia	40.9	17.6–52.5
REM sleep behaviour disorder	34.2	29.6–38.7
Restless legs syndrome	35.8	27.7–41.1
<b>Fatigue</b>	41.5	31.1–58.1
<b>Pain</b>	31.1	18.2–45.9
<b>Gastrointestinal</b>		
Swallowing	25.4	16.1–30.3
Constipation	46.5	27.5–71.7
<b>Urinary</b>		
Urgency	53.4	35–61
Nocturia	53.8	26.4–66.7
<b>Comparison of Non-motor Symptoms Questionnaire score as a whole</b>	<b>Number of symptoms (Mean)</b>	<b>Number of symptoms (Range)</b>
PD patients	8.3	4–19
Healthy Controls	3.5	2–12

Notes: NMS – Non-motor Symptoms; REM – rapid eye movement; PD – Parkinson's disease

Таблица 3. Степени «общей тяжести немоторных симптомов», по данным валидизационных исследований с использованием опросника NMSQuest и шкалы NMSS [24, 25]

Балл по шкале NMSS	Балл по опроснику NMSQuest	Степень «общей тяжести НМС»
0	0	0 (нет НМС)
1–20	1–5	1 (легкая)
21–40	6–9	2 (умеренная)
41–70	10–13	3 (тяжелая)
≥71	≥14	4 (очень тяжелая)

Примечание: НМС – немоторные симптомы

P. Martinez-Martin и соавт. продемонстрировали, что качество жизни при БП наиболее тесно коррелирует с немоторной симптоматикой (по шкале NMSS) по сравнению с моторными симптомами и осложнениями [21]. При этом более рационально рассматривать влияние на качество жизни не одного конкретного НМС, а общего количества наблюдаемых НМС. Эта концепция подсчета суммарного количества НМС у пациента нашла свое выражение в показателе, известном как «общая тяжесть НМС» [17, 18]. В исследованиях была продемонстрирована высокодостоверная ассоциация между ухудшением качества жизни пациентов и увеличением общего балла шкалы NMSS и опросника NMSQuest (отражающего «общую тяжесть НМС») [22–25]. Степень «общей тяжести

Таблица 4. Современная классификация немоторных симптомов при болезни Паркинсона [16, 17]

<b>НМС дофаминергической природы или частично дофаминергической природы</b>
Депрессия
Апатия
Ранняя когнитивная дисфункция
Боль в периоде OFF и некоторые аспекты центральной боли
Нарушение цветного зрения
Галлюцинации
Чувствительные, когнитивные и вегетативные симптомы немоторных флуктуаций
Синдром беспокойных ног
<b>НМС недофаминергической природы (некоторое дофаминергическое влияние возможно)</b>
Тревога
Нарушение вегетативных функций
Гипосмия
Деменция
Утомляемость
Нарушение сна (в REM-фазу, повышенная дневная сонливость, инсомния)
<b>НМС, связанные с лекарственной терапией (назначение/отмена) или коморбидными состояниями</b>
Галлюцинации, делирий, бред, другие проявления психоза
Импульсивно-компульсивные нарушения
Синдром отмены агонистов дофаминовых рецепторов
Немоторные флуктуации
Синдром паркинсонизм-гиперпирексия
<b>Генетически детерминированные</b>
Деменция или умеренное когнитивное расстройство в случаях БП с мутацией в гене глюкоцереброзидазы (GBA)
Депрессия и нарушения сна в случаях БП с мутацией в гене LRRK2

Примечания: НМС – немоторные симптомы; БП – болезнь Паркинсона; REM – rapid eye movement (быстрые движения глаз)

Table 3. Published grading system of non-motor burden using the Parkinson's disease non-motor symptoms Questionnaire (NMSQuest) and non-motor symptoms scale (NMS) [24, 25]

NMSS Score	NMS Quest Score	NMS burden grading
0	0	0 (no NMS)
1–20	1–5	1 (mild)
21–40	6–9	2 (moderate)
41–70	10–13	3 (severe)
≥71	≥14	4 (very severe)

Note: NMS – Non-motor symptoms

НМС» можно выставить с учетом валидизированных пороговых значений суммарного балла этих инструментов и использовать этот показатель в качестве критерия оценки эффективности в клинических исследованиях (табл. 3).

### Классификация немоторных симптомов болезни Паркинсона

НМС имеют недофаминергические и дофаминергические механизмы и широко варьируют по своей природе, диапазону и клиническим проявлениям [3, 8]. Индивидуализированный подход к терапии двигательных проявлений возможен, если не просто рассматривать все НМС как единое целое, а попытаться классифицировать тип и характер

Table 4. A modern classification of non-motor symptoms in Parkinson's disease [16, 17]

<b>NMS of dopaminergic origin or partial dopaminergic origin</b>
Depression
Apathy
Early cognitive dysfunction
Wearing-off related and aspects of central pain
Impaired colour vision
Hallucinations
Sensory, cognitive and autonomic symptoms of non-motor fluctuations
Restless legs syndrome
<b>NMS of non dopaminergic origin (some dopaminergic influence is possible)</b>
Anxiety
Dysautonomia
Hyposmia
Dementia
Fatigue
Sleep dysfunction (REM sleep behaviour disorder, excessive daytime sleepiness, insomnia)
<b>Drug (addiction or withdrawal) or concurrent illness (comorbidity) induced NMS</b>
Hallucinations, delirium, delusion, other psychosis
Impulse control disorders
Dopamine agonist withdrawal syndrome
Non-motor fluctuations
Parkinson hyperpyrexia syndrome
<b>Genetically determined</b>
Dementia or mild cognitive impairment in glucocerebrosidase (GBA) mutation cases
Depression and sleep dysfunction in LRRK2 mutation cases

Note: NMS – Non-motor Symptoms; REM – rapid eye movement; PD – Parkinson's disease

НМС. Одна из классификаций НМС, учитывающая их происхождение, показана в табл. 4.

### Нейропатологические исследования немоторных симптомов БП

Нарушение функционирования дофаминергических путей в головном мозге и на периферии является основной про-

блемой при БП, но, кроме этого, в развитии заболевания играют роль и другие важные нейромедиаторы, например, ацетилхолин, норадреналин и серотонин. Нередко недофаминергические механизмы могут быть вовлечены в процесс в большей степени, чем дофаминергические, что легло в основу концепции холинергического, серотонинергического и норадренергического подтипов БП [8, 15]. Основными центрами мозга, работающими через эти нейротрансмит-

Таблица 5. Взаимосвязь отложений альфа-синуклеина и патоморфологических стадий по Н. Вгаа с немоторными симптомами при БП [28]

Анатомическая область	Стадия патологического процесса по Вгаа	Немоторные симптомы
<b>Вегетативная нервная система</b>		
Симпатические ганглии	1–6	Вегетативные: • ортостатическая гипотензия • постуральные расстройства • нарушения сердечного ритма
Желудочно-пищеводное/кишечное сплетение	1–6	Запор Постприандиальная гипотензия
Тазовое сплетение	1–6	Никтурия Импотенция Императивные позывы на мочеиспускание Эректильная дисфункция
Сердечные симпатические нервы	Неизвестно	Ортостатическая гипотензия
Надпочечники	1–6	Утомляемость Плохая переносимость физической нагрузки
<b>Кожа</b>		
Кожные нервы	2–6	Патологическая чувствительность к боли Гипералгезия кожи (аллодиния)
<b>Обонятельная луковица</b>		
Переднее обонятельное ядро (обонятельные ядра головного мозга)	1	Гипосмия или anosmia
<b>Продолговатый мозг</b>		
Дорзальное ядро блуждающего нерва (парасимпатическое)	1	Нарушения вегетативных функций (желудочно-кишечный тракт, мочевой пузырь)
<b>Мост</b>		
Голубоватое пятно, ядро шва, латеральные покрывчатые ядра	2	Депрессия Тревога Парасомнии вне REM-фазы сна Нарушение поведения в REM-фазу сна
<b>Средний мозг</b>		
Черная субстанция	3	Экстрапирамидные двигательные симптомы
Диэнцефалон (промежуточный мозг)	3, 4	Нарушения сна (инсомния, парасомния) Изменения массы тела
Таламус	3, 4	Модуляция боли
Гипоталамус	3, 4	Аппетит
<b>Базальные отделы переднего мозга</b>		
Базальное ядро Мейнерта	4	Нарушение способности к целенаправленной деятельности, нарушение исполнительных функций
Миндалевидное тело, гиппокамп	4	Эмоциональные реакции
<b>Новая кора головного мозга</b>		
Префронтальная кора	5	Агнозия Апраксия
Височная и теменная кора	6	Деменция Психоз
Сетчатка	Неизвестно	Диплопия Трудности с чтением



**Table 5. The relationship of alpha-synuclein deposition and Braak stages with non-motor symptoms in Parkinson's disease [28]**

Anatomical region	Braak Parkinson's disease stage	Non-motor symptoms
<b>Autonomic Nervous System</b>		
Sympathetic ganglia	1–6	Autonomic: • orthostatic hypotension • postural intolerance • cardiac rhythm abnormalities
Gastroesophageal/enteric plexus	1–6	Constipation Postprandial hypotension
Pelvic Plexus	1–6	Nocturia Impotence Urgency of urination Erectile failure
Cardiac sympathetic nerves	Unknown	Orthostatic hypotension
Adrenal gland	1–6	Fatigue Poor exercise tolerance
<b>Skin</b>		
Epidermal nerves	2–6	Abnormal sensitivity to pain Cutaneous hyperalgesia (allodynia)
<b>Olfactory bulb</b>		
Anterior olfactory nucleus (olfactory brain nuclei)	1	Hyposmia or anosmia
<b>Medulla</b>		
Dorsal nucleus n. vagus (parasympathetic)	1	Dysautonomia (gastrointestinal tract, bladder related symptoms)
<b>Pons</b>		
Locus coeruleus, raphe, lateral tegmental nuclei	2	Depression Anxiety Non REM parasomnias REM sleep behaviour disorder
<b>Midbrain</b>		
Substantia nigra	3	Extrapyramidal motor symptoms
Diencephalon	3.4	Sleep disorders (insomnia, parasomnias) Weight changes
Thalamus	3.4	Pain modulation
Hypothalamus	3.4	Appetite
<b>Basal forebrain</b>		
Nucleus basalis Meynert	4	Executive dysfunction
Amygdala, hippocampus	4	Emotional behaviour
<b>Neocortex</b>		
Prefrontal cortex	5	Agnosia Apraxia
Temporal parietal cortex	6	Dementia Psychosis
Retina	Unknown	Diplopia Reading difficulties

теры, являются центры, расположенные в стволе мозга, который поражается при БП уже в самом начале заболевания. Н. Braak в своей теории предположил существование шести-этапного патологического процесса на основании отложения телец Леви в головном мозге [26, 27]. Есть данные о начале патологического процесса при БП за пределами ЦНС,

что клинически может проявляться в виде НМС (табл. 5). Нейропатологические изменения и отложения альфа-синуклеина наблюдаются в периферических органах, например, в сердце, кишечнике, поднижнечелюстных слюнных железах, коже, что указывает на вовлечение периферической вегетативной нервной системы при БП. Данные о распростра-

нении альфа-синуклеина и возможные НМС, связанные с локализацией патологического процесса, были недавно опубликованы в обзоре К. Jellinger [28].

### Животные модели немоторных симптомов при БП

Для понимания патофизиологии, клинических проявлений и естественного течения БП используются экспери-

**Таблица 6. Животные модели БП, позволяющие изучать НМС и лежащие в их основе патофизиологические механизмы [29]**

Животная модель	Немоторные симптомы
Модель БП с нейротоксином 6-OHDA (грызуны)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Нарушение обоняния</li> <li>Снижение порога чувствительности/боли</li> <li>Нарушение сна/бодрствования</li> <li>Нарушение циркадных ритмов</li> <li>Снижение когнитивных функций</li> <li>Сердечно-сосудистые нарушения</li> <li>Гиперактивность мочевого пузыря</li> <li>Нарушение моторики желудочно-кишечного тракта</li> </ul>
Мыши с избыточной экспрессией $\alpha$ -синуклеина (ASO=Thy1-aSYN)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Нарушение обоняния</li> <li>Нарушение вегетативных функций</li> <li>Запор</li> <li>Циркадная дисфункция</li> <li>Снижение когнитивных функций</li> </ul>
Модель с нейротоксином MPTP (приматы)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гиперрефлексия мочевого пузыря</li> <li>Запор</li> <li>Слюнотечение</li> <li>Сердечно-сосудистые нарушения</li> <li>Нарушения сна</li> <li>Снижение когнитивных функций</li> </ul>
Модель с внутривенным введением ротенона (мыши)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Вегетативные симптомы, например, запоры</li> <li>Нарушения сна</li> </ul>
Карликовые свиньи линии Göttingen (от Ellegaard Göttingen Minipigs Aps)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение когнитивных функций</li> <li>Нарушения сна</li> </ul>
Мыши-носители мутации гена <i>GBA</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Нарушение памяти</li> <li>Снижение когнитивных функций</li> </ul>
Трансгенные мыши с гиперэкспрессией гена <i>LRRK2</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гастроинтестинальная дисфункция</li> <li>Нарушение обоняния</li> </ul>
<i>DJ-1</i> -нокаутная модель	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение когнитивных функций</li> </ul>
Паркин-нокаутная модель	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тревожность</li> <li>Снижение когнитивных функций</li> </ul>
Мыши с дефицитом VMAT2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение обоняния (дискриминации запахов)</li> <li>Замедленное опорожнение желудка</li> <li>Нарушение сна</li> <li>Тревогоподобное поведение</li> <li>Депрессия</li> </ul>
Модель с токсином цикаса (крысы)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Избыточная дневная сонливость</li> <li>Нарушение поведения в REM-фазу сна</li> </ul>

Примечания: 6-OHDA – 6-гидроксидофамин; MPTP – 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин; VMAT – везикулярный моноаминный переносчик; LRRK2 – обогащенная лейциновыми повторами протеинкиназа 2; GBA – глюкоцереброзидаза

ментальные модели. Определенные модели на животных дают возможность изучать механизм развития ряда НМС и разрабатывать методы их лечения [29].

Перечень потенциальных животных моделей, на которых можно воссоздать специфические НМС, приводится в табл. 6.

**Table 6. Animal models of PD which allow studying NMS and the underlying pathophysiological mechanisms [29]**

Animal model	Non-motor symptoms
6-OHDA lesioned rodents	<ul style="list-style-type: none"> <li>Olfactory abnormalities</li> <li>Decrease in sensory/pain threshold</li> <li>Sleep/wakefulness abnormalities</li> <li>Circadian rhythms abnormalities</li> <li>Cognitive dysfunction</li> <li>Altered cardiovascular function</li> <li>Bladder hyperactivity</li> <li>Altered motility of gastro-intestinal tract</li> </ul>
$\alpha$ -Synuclein overexpression (ASO=Thy1-aSYN) mice	<ul style="list-style-type: none"> <li>Olfaction abnormalities</li> <li>Autonomic dysfunction</li> <li>Constipation</li> <li>Circadian rhythm dysfunction</li> <li>Cognitive dysfunction</li> </ul>
MPTP-treated primates	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bladder hyperreflexia</li> <li>Constipation</li> <li>Drooling</li> <li>Altered cardiovascular function</li> <li>Sleep disturbances</li> <li>Cognitive dysfunction</li> </ul>
Mice model of intragastric rotenone administration	<ul style="list-style-type: none"> <li>Autonomic symptoms (such as constipation)</li> <li>Sleep disturbances</li> </ul>
Göttingen minipigs (Ellegaard Göttingen Minipigs ApS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cognitive dysfunction</li> <li>Sleep disturbances</li> </ul>
<i>GBA</i> deficiency mouse models	<ul style="list-style-type: none"> <li>Memory problems</li> <li>Cognitive problems</li> </ul>
Transgenic mouse model overexpressing <i>LRRK2</i> gene mutation	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gastrointestinal dysfunction</li> <li>Olfactory dysfunction</li> </ul>
<i>DJ-1</i> knocked-out	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cognitive disturbances</li> </ul>
Parkin knocked-out	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anxiety</li> <li>Cognitive dysfunction</li> </ul>
VMAT2-deficient mice	<ul style="list-style-type: none"> <li>Olfactory abnormalities</li> <li>Delayed gastric emptying</li> <li>Sleep disturbances</li> <li>Anxiety-like behaviour</li> <li>Depression</li> </ul>
Cycad-fed rats	<ul style="list-style-type: none"> <li>Excessive daytime somnolence</li> <li>REM sleep behaviour disorder</li> </ul>

Notes: OHDA – hydroxydopamine; MPTP – 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine; VMAT – vesicular monoamine transporter; LRRK2 – leucine-rich repeat kinase 2; GBA – glucocerebrosidase

### Оценка немоторных симптомов в клинике

Для холистической оценки НМС при БП существуют два валидизированных инструмента – опросник НМС (NMSQuest), заполняемый самим пациентом, и шкала НМС (NMSS); они рекомендованы Международным обществом двигательных расстройств [3, 22]. Унифицированная система оценки НМС теперь подкреплена валидизацией степеней «общей тяжести НМС» по данным общего балла шкалы NMSQuest и NMSS [24, 25, 30] (табл. 3). Во многих руководствах уже указано, что в рутинной клинической практике немоторные проявления всегда должны оцени-

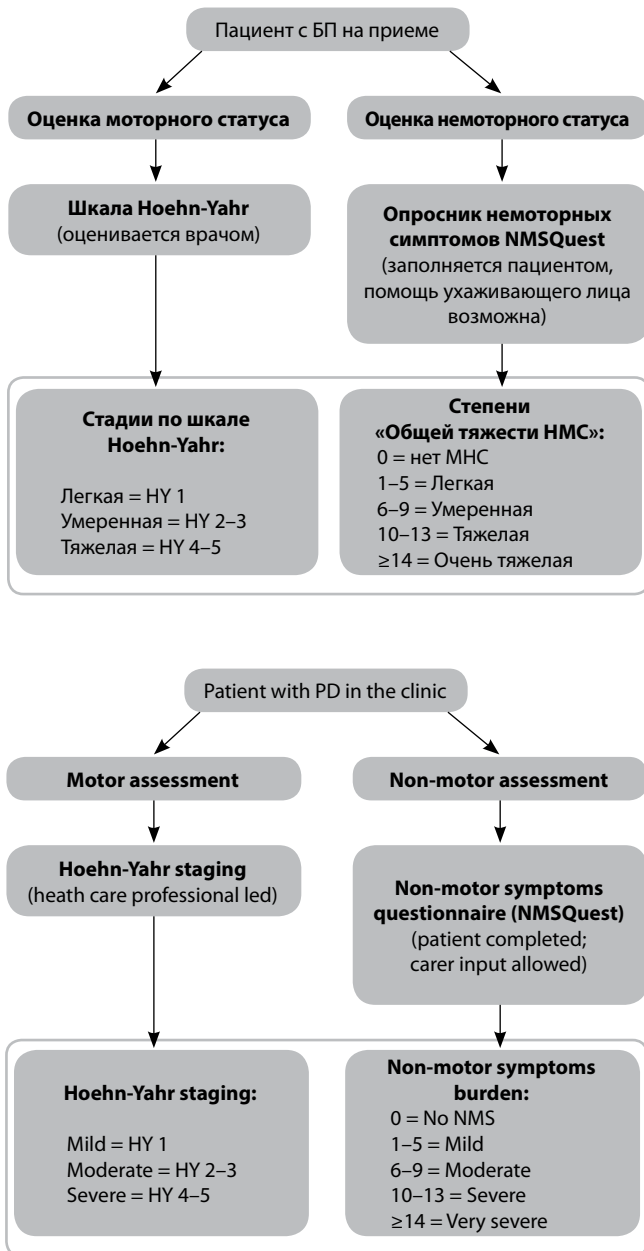


Рис. 1. Алгоритм комбинированной оценки моторных и немоторных симптомов в клинических условиях [16]

Fig. 1. A proposed algorithm for a combined motor and non-motor assessment in the clinic [16]

ваться параллельно с моторными симптомами БП (шкала Хен–Яра) не реже чем один раз в год (рис. 1) [16]. Больше с научной целью могут быть использованы и дополнительные шкалы для оценки НМС (такие как немоторная часть шкалы UPDRS); полезной является также шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания при БП (CISI-PD).

### Немоторные флуктуации

Немоторные флуктуации почти всегда сопровождают моторные флуктуации, хорошо известные у пациентов с БП. По проявлениям их симптомы классифицируют на вегетативные, сенсорные и когнитивные. А. Storch и соавт. (исследование NoMoFlu) описали симптомы, которые проявляются исключительно в течение периода «выключения» (OFF), в то время как другие симптомы могут существовать в периоде «включения» (ON) и усиливаться в состоянии «выключения». Клинически немоторные флуктуации в периоде «выключения» проявляются такими симптомами, как тревога, депрессия, утомляемость, внутреннее беспокойство, боль, снижение внимания и концентрации, ощущением головокружения. Однако такой симптом, как эйфория, может возникать, наоборот, в периоде «включения» [31].

### Немоторные и нейротрансмиттерные подтипы БП

В нескольких исследованиях кластерный анализ НМС у пациентов с БП, еще не получающих терапии, и у пациентов с ранними стадиями, показал, что существуют отдельные категории лиц, у которых в клинической картине экспрессируются специфические НМС [32, 33]. На основе клинической характеристики данных кластеров было предложено выделять 7 основных немоторных фенотипов: с доминированием когнитивных нарушений («Park cognition»), апатии («Park apathy»), депрессии и тревоги («Park depression/anxiety»), нарушений сна («Park sleep»), боли («Park pain»), утомляемости («Park fatigue») и вегетативной дисфункции («Park autonomic») [34–36]. В 2017 г. N. Titova и K.R. Chaudhury с соавт. предложили классификацию, учитывающую основные типы нейротрансмиттерного дефицита, которые можно подтвердить с помощью методов нейровизуализации и других биомаркеров [8]. Эта классификация отражает нейробиологическую гетерогенность БП на клиническом уровне и формирует основу современного понимания БП как сложного состояния с различными синдромальными проявлениями в виде комплекса моторных и немоторных симптомов, обусловленных специфическим биохимическим дисбалансом (дофаминергический/холинергический/серотонинергический/норадренергический синдромы) (рис. 2).

Для БП были разработаны биомаркеры различных модальностей (методы нейровизуализации, показатели крови, биопсия тканей и др.), однако ни один из них сам по себе не является абсолютно надежным [12]. В контексте немоторных подтипов БП некоторые биомаркеры могут служить для подтверждения нейротрансмиттерной дисфункции или нейротрансмиттерного подтипа (табл. 7). Идентификация конкретных клинических синдромов, связанных со специфической дисфункцией нейротрансмиттерных систем, должна лежать в основе современного подхода к персонализированной медицине при БП [15, 37].



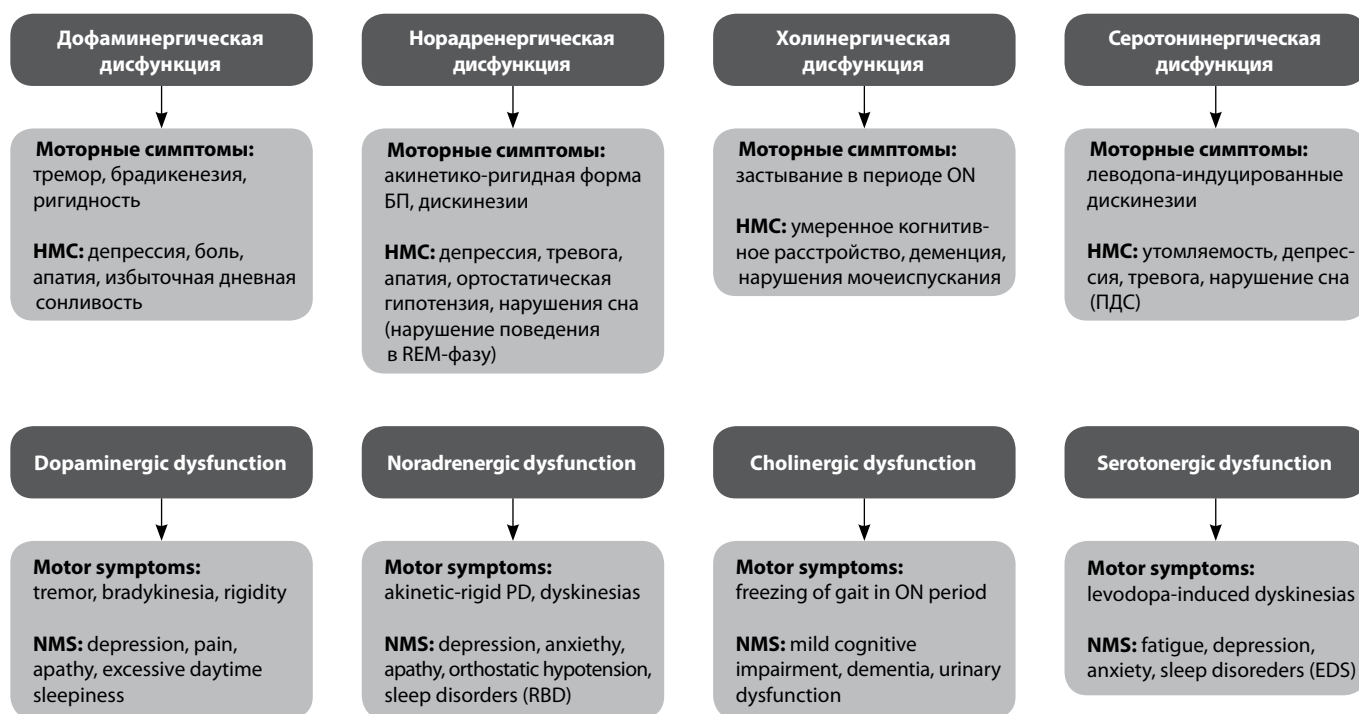


Рис. 2. Моторные и немоторные проявления БП, обусловленные дисфункцией различных нейротрансмиттерных систем  
НМС – немоторные симптомы; ПДС – повышенная дневная сонливость

Fig. 2. Motor and non-motor manifestations of PD caused by dysfunction of various neurotransmitter systems  
NMS – non-motor symptoms; RBD – REM sleep behavior disorder; EDS – excessive daytime sleepiness

Таблица 7. Потенциальные биомаркеры для идентификации нейротрансмиттерного подтипа БП

Биомаркер	Нейротрансмиттерная дисфункция и немоторные симптомы
DaT-SCAN (ОФЭКТ с визуализацией транспортера дофамина)	Дофаминергическая дисфункция головного мозга [8, 38] • Связь с избыточной дневной сонливостью [39], нарушением поведения в REM-фазу сна [40], нарушением мочеиспускания [41]
ПЭТ с <sup>18</sup> F-dopa	Дофаминергическая дисфункция головного мозга [8, 38] • Связь с депрессией [42]
ПЭТ с N-[ <sup>11</sup> C]-methyl-4-piperidyl acetate	Холинергическая дисфункция головного мозга [43] • Связь с когнитивными нарушениями [44]
ПЭТ с <sup>11</sup> C-donepezil	Холинергическая дисфункция кишечника [45]
ПЭТ с <sup>11</sup> C-DASB	Серотонинергическая дисфункция головного мозга [46] • Связь с утомляемостью и нарушением сна [47], депрессией [48]
Сцинтиграфия сердца с [ <sup>123</sup> I]- MIBG	Периферическая симпатическая дисфункция [49]

Примечания: ОФЭКТ – однофотонно-эмиссионная компьютерная томография; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

Table 7. Potential biomarkers that may help to define neurotransmitter-based subtypes of PD

Biomarker	Neurotransmitter dysfunction and NMS
Dopamine Transporter SPECT brain imaging (DaT-SCAN)	Dopaminergic dysfunction of the brain [8,38] • Links with excessive daytime sleepiness [39], REM sleep behavior disorder [40], and urinary dysfunction [41]
PET with <sup>18</sup> F-dopa	Dopaminergic dysfunction of the brain [8,38] • Links with depression [42]
PET with N-[ <sup>11</sup> C]-methyl-4-piperidyl acetate	Cholinergic dysfunction of the brain [43] • Links with cognitive impairment [44]
PET with <sup>11</sup> C-donepezil	Gut cholinergic dysfunction [45]
PET with <sup>11</sup> C-DASB	Serotonergic dysfunction of the brain [46] • Links with fatigue and sleep disorder [47], depression [48]
Cardiac [ <sup>123</sup> I]- MIBG scan	Peripheral sympathetic dysfunction [49]

Notes: SPECT – Single-photon emission computed tomography; PET – Positron emission tomography, NMS – non-motor symptom

### Лечение немоторных симптомов

Коррекция НМС при БП представляет собой одну из ключевых проблем в клинической практике. Основные методы лечения НМС, основанные на данных доказательной медицины, были опубликованы в обзоре, подготовленном рабочей группой Международного общества двигательных расстройств [50]. Этот обзор, а также обзор A. Schrag и соавт., посвященный новым клиническим испытаниям препаратов для немоторных проявлений БП, подчеркивает сложности терапии и потребности в новых лекарственных средствах [51]. Изучалась роль различных нефармакологических методов лечения, таких как физические упражнения, когнитивная поведенческая терапия и транскраниальная магнитная стимуляция, в частности, для лечения депрессии, тревоги и когнитивных на-

рушений. Тем не менее для многих НМС (утомляемость, сексуальная дисфункция, апатия и нарушения мочеиспускания) в настоящее время недостаточно данных об эффективном лечении.

### Персонализированная медицина при БП

Персонализированная медицина – это современный способ реализации холистической стратегии лечения БП [15, 37]. Персонализированная медицина охватывает разные аспекты терапии. С точки зрения механизмов действия препаратов лечение должно включать дофаминергические и недофаминергические подходы. Одним из направлений будет прецизионная (точная) медицина, которая, к примеру, актуальна для лиц с определенными генетическими мутациями, связанными с риском БП. В этой ситуации точная медицина может быть превентивной. Другим на-

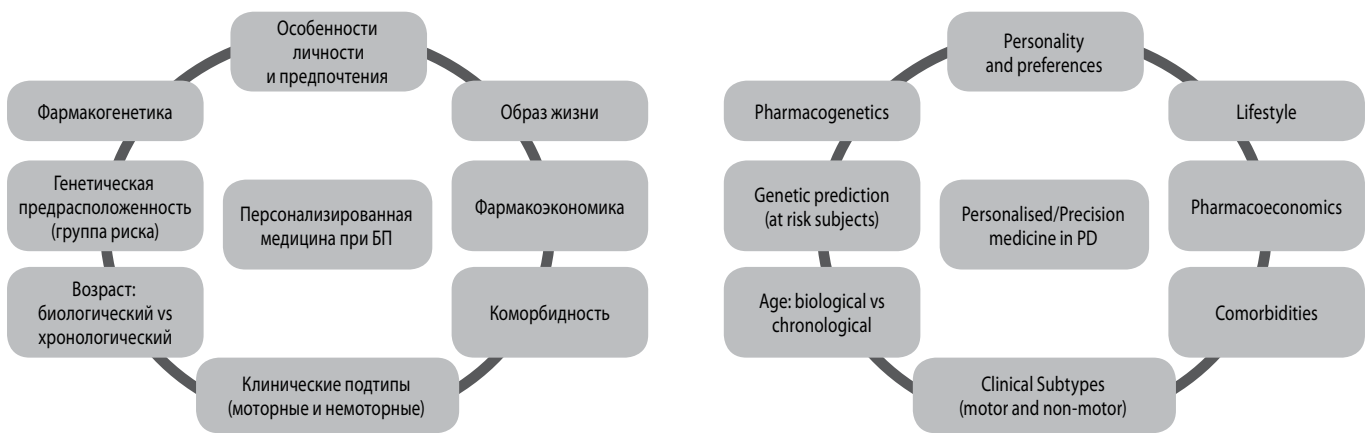


Рис. 3. Потенциальные факторы, влияющие на реализацию персонализированной медицины при БП [15]

Fig. 3. Potential factors which may drive pathways for personalised and precision medicine in PD [15]

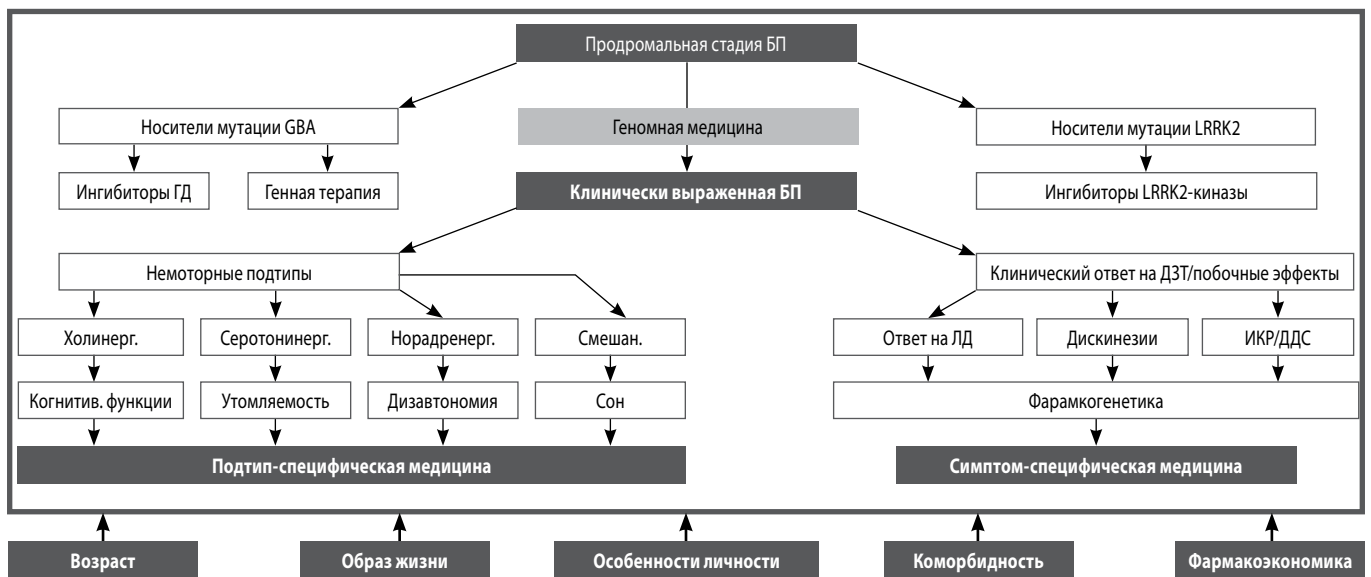
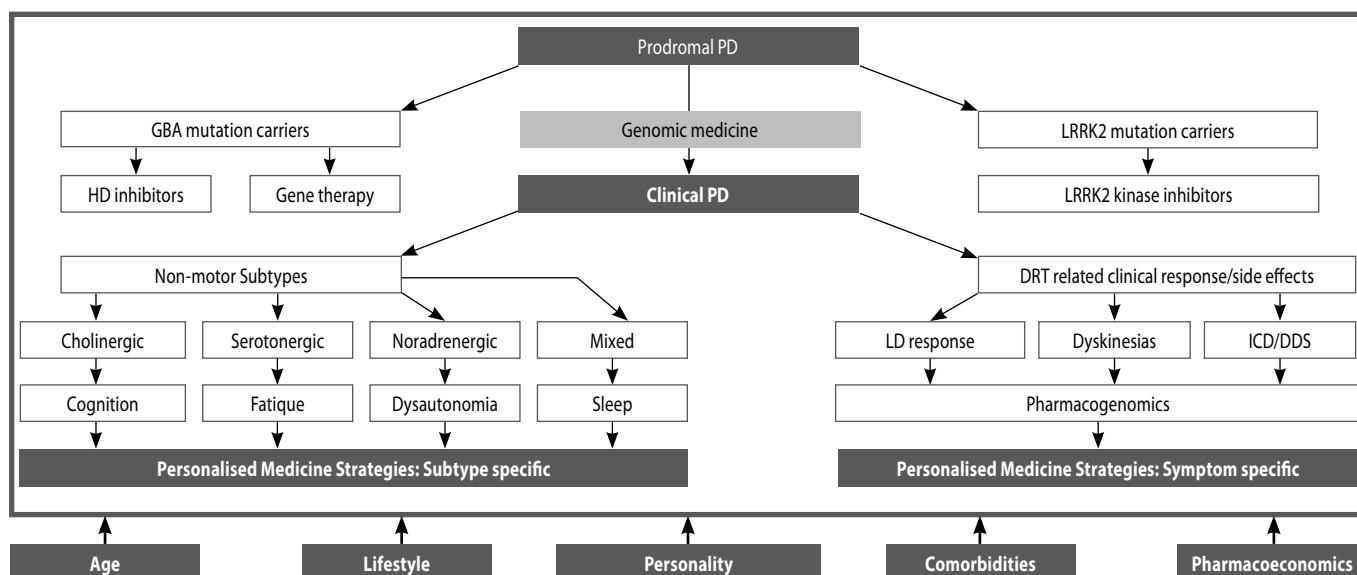


Рис. 4. Схема различных компонентов и стратегий холистической многосторонней персонализированной медицины при БП [15]

БП – болезнь Паркинсона; GBA – ген глюкоцереброидазы; ГД – гистондеацетилаза; LRRK2 – обогащенная лейциновыми повторами протеинкиназа 2; ДЗТ – дофаминовая заместительная терапия; ЛД – леводопа; ИКР – импульсивно-компульсивные расстройства; ДДС – дофаминовый дисрегуляционный синдром



**Fig. 4. A summary of the various components and strategies proposed to establish a comprehensive and holistic personalised medicine in PD [15]**  
 PD – Parkinson's disease; GBA – glucocerebrosidase gene; HD – histone deacetylase; LRRK2 – leucine-rich repeat kinase 2; DRT – dopamine replacement therapy; LD – levodopa; ICD – impulse control disorder; DDS – dopamine dysregulation syndrome

правлением должно быть лечение, обусловленное наличием в клинической картине конкретного синдрома (подтип-специфичное лечение). Разработка такого подхода остается важной задачей, поскольку сейчас лечение БП базируется на стандартизированных руководствах, не учитывающих в полной мере гетерогенность НМС у разных пациентов. Основные немоторные подтипы, или нейротрансмиссивные синдромы, указанные на рис. 2, должны составлять основу индивидуализированной терапии. Например, холинергический подтип предполагает назначение комбинации дофаминергических препаратов с ингибиторами ацетилхолинэстеразы и рекомендации по образу жизни, физической активности, трудовой деятельности в связи с высоким риском когнитивного снижения и немедикаментозным методом коррекции шага при застываниях в периоде ON. При норадренергическом подтипе с расстройством вегетативных функций фокус будет на норадренергических препаратах, а при серотонинергическом подтипе утомляемость могла бы корректироваться с помощью серотонин-активных препаратов. Однако подобные подходы находятся пока на стадии исследований. Основные факторы, влияющие на индивидуализированный подход в лечении БП, представлены на рис. 3.

Рис. 4 демонстрирует основные пути реализации истинной персонализированной медицины. Эти подходы варьируют от геномной терапии до симптом-специфической и синдром-специфической медицины.

## Заключение

БП представляет собой комплекс моторных и немоторных симптомов на протяжении всего заболевания. Продромальный же период заболевания представлен исключительно немоторной симптоматикой. Важным достижением в области БП можно назвать разработку валидизированных инструментов для комплексной оценки НМС, валидизацию степеней «общей тяжести НМС», а также использование мультимодальных биомаркеров, позволяющих идентифицировать нейротрансмиссивный немоторный подтип заболевания. Кроме этого, в будущем должны разрабатываться качественные животные модели НМС, что улучшит наше понимание патофизиологии этих проявлений. Все это позволит более индивидуализированно подходить к каждому пациенту и улучшить качество лечения НМС при БП. Важно также стимулировать раскрытие пациентами на приеме информации о НМС, увеличивать осведомленность о НМС больных, родственников и врачей, а также устранить недооценку специалистами понятия «общей тяжести НМС» и ее клинического значения, например, с помощью специальных школ для пациентов, разъяснительной работы для лиц, осуществляющих уход, и образовательных программ для врачей. Только тогда НМС перестанут быть скрытым и неясным аспектом БП.

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

## Список литературы

1. Alves G., Forsaa E.B., Pedersen K.F. et al. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol* 2008; 255(Suppl. 5): 18–32. doi: 10.1007/s00415-008-5004-3. PMID: 18787879.
2. Berger K., Breteler M.M., Helmer C. et al. Prognosis with Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 2000; (11 Suppl 5):S24–27. PMID: 10854358.

## References

1. Alves G., Forsaa E.B., Pedersen K.F. et al. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol* 2008; 255(Suppl. 5): 18–32. doi: 10.1007/s00415-008-5004-3. PMID: 18787879.
2. Berger K., Breteler M.M., Helmer C. et al. Prognosis with Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 2000; (11 Suppl 5):S24–27. PMID: 10854358.



3. Chaudhuri K.R., Martinez-Martin P., Schapira A.H. et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed non-motor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord* 2006; 21: 916–923. DOI: 10.1002/mds.20844 PMID: 16547944.
4. Chaudhuri K.R., Odin P., Antonini A., Martinez-Martin P. Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 717–723. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.02.018 PMID: 21741874.
5. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 368–376. DOI: 10.1136/jnnp.2007.131045 PMID: 18344392.
6. Postuma R.B., Berg D., Stern M. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30(12): 1591–601. doi: 10.1002/mds.26424 PMID: 26474316.
7. Langston J.W. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 2006; 59(4): 591–596. DOI: 10.1002/ana.20834 PMID: 16566021.
8. Titova N., Padmakumar C., Lewis S.J.G., Chaudhuri K.R. Parkinson's: a syndrome rather than a disease? *Journal of Neural Transmission* 2017; 124: 907–914. DOI: 10.1007/s00702-016-1667-6 PMID: 28028643.
9. Titova N., Qamar M.A., Chaudhuri K.R. Biomarkers of Parkinson's Disease: An Introduction. *Int Rev Neurobiol* 2017; 132: 183–196. DOI: 10.1016/bs.irn.2017.03.003 PMID: 28554407.
10. Postuma R.B., Iranzo A., Hogg B. et al. Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter study. *Ann Neurol* 2015; 77: 830–839. DOI: 10.1002/ana.24385 PMID: 25767079.
11. Berg D., Postuma R.B., Adler C.H. et al. MDS Research Criteria for Prodromal Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2015; 30(12): 1600–1611. DOI: 10.1002/mds.26431 PMID: 26474317.
12. Titova N., Qamar M.A., Chaudhuri K.R. Biomarkers of Parkinson's Disease: An Introduction. *Int Rev Neurobiol* 2017; 132: 183–196. doi: 10.1016/bs.irn.2017.03.003 PMID: 28554407.
13. Doppler K., Jentschke H.M., Schultze L. et al/ Dermal phospho alpha synuclein deposits confirm REM sleep behaviour disorder as prodromal Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2017; 133(4): 535–545. DOI: 10.1007/s00401-017-1684-z PMID: 28180961.
14. Zhou J., Zhang J., Lam S.P. et al. Mortality and Its Risk Factors in Patients with Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Sleep* 2016; 39(8): 1543–1550. doi: 10.5666/sleep.6016 PMID: 27306273.
15. Titova N., Chaudhuri K.R. Personalised medicine in Parkinson's disease: time to be precise. *Mov Disord* 2017; 32(8): 1147–1154 DOI: 10.1002/mds.27027 PMID: 28605054.
16. Katunina E., Titova N. The epidemiology of non-motor symptoms in PD (cohort and other studies). *Int Rev Neurobiol* 2017; 133: 91–110. DOI: 10.1016/bs.irn.2017.05.012 PMID: 28802941.
17. Todorova A., Jenner P., Ray Chaudhuri K. Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Practical Neurology* 2014; 14: 310–322. DOI: 10.1136/practneurol-2013-000741 PMID: 24699931.
18. Barone P., Antonini A., Colosimo C. et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of non-motor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1641–1649. DOI: 10.1002/mds.22643 PMID: 19514014.
19. Schrag A., Jahanshahi M., Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 308–312. PMID: 10945804.
20. Hagell P., Nordling S., Reimer J. et al. Resource use and costs in a Swedish cohort of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 1213–1220. DOI: 10.1002/mds.10262 PMID: 12465059.
21. Martinez-Martin P., Rodriguez-Blazquez C., Kurtis M.M., Chaudhuri K.R.; NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 399–406. DOI: 10.1002/mds.23462 PMID: 21264941.
22. Chaudhuri K.R., Martinez-Martin P., Brown R.G. et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord* 2007; 22: 1901–1911. DOI: 10.1002/mds.21596 PMID: 17674410.
23. Martinez-Martin P., Rodriguez-Blazquez C., Abe K. et al. International study on the psychometric attributes of the non-motor symptoms scale in Parkinson disease. *Neurology* 2009; 73: 1584–1591. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c0d416 PMID: 19901251.
24. Chaudhuri K.R., Rojo J.M., Schapira A.H. et al. A Proposal for a Comprehensive Grading of Parkinson's Disease Severity Combining Motor and Non-Motor Assessments: Meeting an Unmet Need. *PLOS ONE* 2013; 8: e57221. DOI: 10.1371/journal.pone.0057221 PMID: 23468940.
25. Chaudhuri K.R., Sauerbier A., Rojo J.M. et al. The burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease using a self-completed non-motor questionnaire: A simple grading system. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 287–291. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.12.031 PMID: 25616694.
26. Braak H., Del Tredici K., Rüb U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197–211. PMID: 12498954.
27. Braak H., Ghebremedhin E., Rüb U. et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004; 318: 121–134. DOI: 10.1007/s00441-004-0956-9 PMID: 15338272.
3. Chaudhuri K.R., Martinez-Martin P., Schapira A.H. et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord* 2006; 21: 916–923. DOI: 10.1002/mds.20844 PMID: 16547944.
4. Chaudhuri K.R., Odin P., Antonini A., Martinez-Martin P. Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 717–723. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.02.018 PMID: 21741874.
5. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 368–376. DOI: 10.1136/jnnp.2007.131045 PMID: 18344392.
6. Postuma R.B., Berg D., Stern M. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30(12): 1591–601. doi: 10.1002/mds.26424 PMID: 26474316.
7. Langston J.W. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 2006; 59(4): 591–596. DOI: 10.1002/ana.20834 PMID: 16566021.
8. Titova N., Padmakumar C., Lewis S.J.G., Chaudhuri K.R. Parkinson's: a syndrome rather than a disease? *Journal of Neural Transmission* 2017; 124: 907–914. DOI: 10.1007/s00702-016-1667-6 PMID: 28028643.
9. Titova N., Qamar M.A., Chaudhuri K.R. Biomarkers of Parkinson's Disease: An Introduction. *Int Rev Neurobiol* 2017; 132: 183–196. DOI: 10.1016/bs.irn.2017.03.003 PMID: 28554407.
10. Postuma R.B., Iranzo A., Hogg B. et al. Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter study. *Ann Neurol* 2015; 77: 830–839. DOI: 10.1002/ana.24385 PMID: 25767079.
11. Berg D., Postuma R.B., Adler C.H. et al. MDS Research Criteria for Prodromal Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2015; 30(12): 1600–1611. DOI: 10.1002/mds.26431 PMID: 26474317.
12. Titova N., Qamar M.A., Chaudhuri K.R. Biomarkers of Parkinson's Disease: An Introduction. *Int Rev Neurobiol* 2017; 132: 183–196. doi: 10.1016/bs.irn.2017.03.003 PMID: 28554407.
13. Doppler K., Jentschke H.M., Schultze L. et al/ Dermal phospho alpha synuclein deposits confirm REM sleep behaviour disorder as prodromal Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2017; 133(4): 535–545. DOI: 10.1007/s00401-017-1684-z PMID: 28180961.
14. Zhou J., Zhang J., Lam S.P. et al. Mortality and Its Risk Factors in Patients with Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Sleep* 2016; 39(8): 1543–1550. doi: 10.5666/sleep.6016 PMID: 27306273.
15. Titova N., Chaudhuri K.R. Personalised medicine in Parkinson's disease: time to be precise. *Mov Disord* 2017; 32(8): 1147–1154 DOI: 10.1002/mds.27027 PMID: 28605054.
16. Katunina E., Titova N. The epidemiology of nonmotor symptoms in PD (cohort and other studies). *Int Rev Neurobiol* 2017; 133: 91–110. DOI: 10.1016/bs.irn.2017.05.012 PMID: 28802941.
17. Todorova A., Jenner P., Ray Chaudhuri K. Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Practical Neurology* 2014; 14: 310–322. DOI: 10.1136/practneurol-2013-000741 PMID: 24699931.
18. Barone P., Antonini A., Colosimo C. et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1641–1649. DOI: 10.1002/mds.22643 PMID: 19514014.
19. Schrag A., Jahanshahi M., Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 308–312. PMID: 10945804.
20. Hagell P., Nordling S., Reimer J. et al. Resource use and costs in a Swedish cohort of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 1213–1220. DOI: 10.1002/mds.10262 PMID: 12465059.
21. Martinez-Martin P., Rodriguez-Blazquez C., Kurtis M.M., Chaudhuri K.R.; NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 399–406. DOI: 10.1002/mds.23462 PMID: 21264941.
22. Chaudhuri K.R., Martinez-Martin P., Brown R.G. et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord* 2007; 22: 1901–1911. DOI: 10.1002/mds.21596 PMID: 17674410.
23. Martinez-Martin P., Rodriguez-Blazquez C., Abe K. et al. International study on the psychometric attributes of the non-motor symptoms scale in Parkinson disease. *Neurology* 2009; 73: 1584–1591. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c0d416 PMID: 19901251.
24. Chaudhuri K.R., Rojo J.M., Schapira A.H. et al. A Proposal for a Comprehensive Grading of Parkinson's Disease Severity Combining Motor and Non-Motor Assessments: Meeting an Unmet Need. *PLOS ONE* 2013; 8: e57221. DOI: 10.1371/journal.pone.0057221 PMID: 23468940.
25. Chaudhuri K.R., Sauerbier A., Rojo J.M. et al. The burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease using a self-completed non-motor questionnaire: A simple grading system. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 287–291. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.12.031 PMID: 25616694.
26. Braak H., Del Tredici K., Rüb U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197–211. PMID: 12498954.
27. Braak H., Ghebremedhin E., Rüb U. et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004; 318: 121–134. DOI: 10.1007/s00441-004-0956-9 PMID: 15338272.

28. Jellinger K. Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2015; 122: 1429–1440. DOI: 10.1007/s00702-015-1405-5 PMID: 25976432.
29. Titova N., Schapira A.H.V., Chaudhuri K.R. et al. Non-motor Symptoms in Experimental Models of Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol* 2017; 133: 63–89. DOI: 10.1016/bs.irm.2017.05.018 PMID: 28802936.
30. Martinez-Martin P., Chaudhuri K.R., Rojo-Abuin J.M. et al. Assessing the non-motor symptoms of Parkinson's disease: MDS-UPDRS and NMS Scale. *Eur J Neurol* 2015; 22: 37–43. DOI: 10.1111/ene.12165 PMID: 23607783.
31. Storch A., Schneider C.B., Wolz M. et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology* 2013; 80: 800–809. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318285c0ed PMID: 23365054.
32. Erro R., Vitale C., Amboni M. et al. The heterogeneity of early Parkinson's disease: a cluster analysis on newly diagnosed untreated patients. *PLoS One* 2013; 8: e70244. DOI: 10.1371/journal.pone.0070244 PMID: 23936396.
33. Pont-Sunyer C., Hotter A., Gaig C. et al. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Mov Disord* 2015; 30: 229–237. DOI: 10.1002/mds.26077 PMID: 25449044.
34. Sauerbier A., Jenner P., Todorova A., Chaudhuri K.R. Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 22(1): 41–46. DOI: 10.1016/j.parkrel.2015.09.027 PMID: 26459660.
35. Sauerbier A., Qamar M.A., Rajah T., Chaudhuri K.R. New concepts in the pathogenesis and presentation of Parkinson's disease. *Clin Med (Lond)* 2016; 16: 365–370. DOI: 10.7861/clinmedicine.16-4-365 PMID: 27481383.
36. Zis P., Martinez-Martin P., Sauerbier A. et al. Non-motor symptoms burden in treated and untreated early Parkinson's disease patients: argument for non-motor subtypes. *Eur J Neurol* 2015; 22: 1145–1150. DOI: 10.1111/ene.12733 PMID: 25981492.
37. Titova N., Jenner P., Chaudhuri K.R. The future of Parkinson's treatment – personalised and precision medicine. *European Neurological Review* 2017; 12(1): 15–16.
38. Pavese N., Brooks D.J. Imaging neurodegeneration in Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792(7): 722–729. DOI: 10.1016/j.bbdis.2008.10.003 PMID: 18992326.
39. Happe S., Baier P.C., Helmschmid K. et al. Association of daytime sleepiness with nigrostriatal dopaminergic degeneration in early Parkinson's disease. *J. Neurol* 2007; 254: 1037–1043. DOI: 10.1007/s00415-006-0483-6 PMID: 17351722.
40. Eisensehr I., Linke R., Noachtar S. et al. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain* 2000; 123: 1155–1160. PMID: 10825354.
41. Sakakibara R., Shinotoh H., Uchiyama T. et al. SPECT imaging of the dopamine transporter with [(123)I]-beta-CIT reveals marked decline of nigrostriatal dopaminergic function in Parkinson's disease with urinary dysfunction. *J Neurol Sci* 2001; 187: 55–59. PMID: 11440745.
42. Remy P., Doder M., Lees A., Turjanski N., Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005; 128: 1314–1322. DOI: 10.1093/brain/awh445 PMID: 15716302.
43. Bohnen N.I., Albin, R.L. The cholinergic system and Parkinson disease. *Behav Brain Res* 2011; 221: 564–573. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.12.048 PMID: 20060022.
44. Shimada H., Hirano S., Shinotoh H. et al. Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET. *Neurology* 2009; 73(4): 273–278. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ab2b58 PMID: 19474411.
45. Gjerloff T., Fedorova T., Knudsen K. et al. Imaging acetylcholinesterase density in peripheral organs in Parkinson's disease with 11C-donepezil PET. *Brain* 2015; 138(Pt 3): 653–663. DOI: 10.1093/brain/awu369 PMID: 25539902.
46. Politis M., Wu K., Loane C., Kiferle L. et al. Staging of serotonergic dysfunction in Parkinson's disease: an in vivo 11C-DASB PET study. *Neurobiol Dis* 2010; 40: 216–221. DOI: 10.1016/j.nbd.2010.05.028 PMID: 20594979.
47. Pavese N., Metta V., Bose S.K. et al. Fatigue in Parkinson's disease is linked to striatal and limbic serotonergic dysfunction. *Brain* 2010; 133(11): 3434–3443. DOI: 10.1093/brain/awq268 PMID: 20884645.
48. Politis M., Wu K., Loane C. et al. Depressive symptoms in PD correlate with higher 5-HTT binding in raphe and limbic structures. *Neurology* 2010; 75: 1920–1927. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181feb2ab PMID: 21098407.
49. Espay A.J., LeWitt P.A., Kaufmann H. Norepinephrine deficiency in Parkinson's disease: the case for noradrenergic enhancement. *Mov Disord* 2014; 29(14): 1710–1719. DOI: 10.1002/mds.26048 PMID: 25297066.
50. Seppi K., Weintraub D., Coelho M. et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26(3): 42–80. DOI: 10.1002/mds.23884 PMID: 22021174.
51. Schrag A., Sauerbier A., Chaudhuri K.R. New clinical trials for nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1490–1504. DOI: 10.1002/mds.26415 PMID: 26371623.
28. Jellinger K. Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2015; 122: 1429–1440. DOI: 10.1007/s00702-015-1405-5 PMID: 25976432.
29. Titova N., Schapira A.H.V., Chaudhuri K.R. et al. Nonmotor Symptoms in Experimental Models of Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol* 2017; 133: 63–89. DOI: 10.1016/bs.irm.2017.05.018 PMID: 28802936.
30. Martinez-Martin P., Chaudhuri K.R., Rojo-Abuin J.M. et al. Assessing the non-motor symptoms of Parkinson's disease: MDS-UPDRS and NMS Scale. *Eur J Neurol* 2015; 22: 37–43. DOI: 10.1111/ene.12165 PMID: 23607783.
31. Storch A., Schneider C.B., Wolz M. et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology* 2013; 80: 800–809. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318285c0ed PMID: 23365054.
32. Erro R., Vitale C., Amboni M. et al. The heterogeneity of early Parkinson's disease: a cluster analysis on newly diagnosed untreated patients. *PLoS One* 2013; 8: e70244. DOI: 10.1371/journal.pone.0070244 PMID: 23936396.
33. Pont-Sunyer C., Hotter A., Gaig C. et al. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Mov Disord* 2015; 30: 229–237. DOI: 10.1002/mds.26077 PMID: 25449044.
34. Sauerbier A., Jenner P., Todorova A., Chaudhuri K.R. Non motor subtypes and Parkinsonism Relat Disord 2016; 22(1): 41–46. DOI: 10.1016/j.parkrel.2015.09.027 PMID: 26459660.
35. Sauerbier A., Qamar M.A., Rajah T., Chaudhuri K.R. New concepts in the pathogenesis and presentation of Parkinson's disease. *Clin Med (Lond)* 2016; 16: 365–370. DOI: 10.7861/clinmedicine.16-4-365 PMID: 27481383.
36. Zis P., Martinez-Martin P., Sauerbier A. et al. Non-motor symptoms burden in treated and untreated early Parkinson's disease patients: argument for non-motor subtypes. *Eur J Neurol* 2015; 22: 1145–1150. DOI: 10.1111/ene.12733 PMID: 25981492.
37. Titova N., Jenner P., Chaudhuri K.R. The future of Parkinson's treatment – personalised and precision medicine. *European Neurological Review* 2017; 12(1): 15–16.
38. Pavese N., Brooks D.J. Imaging neurodegeneration in Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792(7): 722–729. DOI: 10.1016/j.bbdis.2008.10.003 PMID: 18992326.
39. Happe S., Baier P.C., Helmschmid K. et al. Association of daytime sleepiness with nigrostriatal dopaminergic degeneration in early Parkinson's disease. *J. Neurol* 2007; 254: 1037–1043. DOI: 10.1007/s00415-006-0483-6 PMID: 17351722.
40. Eisensehr I., Linke R., Noachtar S. et al. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain* 2000; 123: 1155–1160. PMID: 10825354.
41. Sakakibara R., Shinotoh H., Uchiyama T. et al. SPECT imaging of the dopamine transporter with [(123)I]-beta-CIT reveals marked decline of nigrostriatal dopaminergic function in Parkinson's disease with urinary dysfunction. *J Neurol Sci* 2001; 187: 55–59. PMID: 11440745.
42. Remy P., Doder M., Lees A., Turjanski N., Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005; 128: 1314–1322. DOI: 10.1093/brain/awh445 PMID: 15716302.
43. Bohnen N.I., Albin, R.L. The cholinergic system and Parkinson disease. *Behav Brain Res* 2011; 221: 564–573. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.12.048 PMID: 20060022.
44. Shimada H., Hirano S., Shinotoh H. et al. Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET. *Neurology* 2009; 73(4): 273–278. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ab2b58 PMID: 19474411.
45. Gjerloff T., Fedorova T., Knudsen K. et al. Imaging acetylcholinesterase density in peripheral organs in Parkinson's disease with 11C-donepezil PET. *Brain* 2015; 138(Pt 3): 653–663. DOI: 10.1093/brain/awu369 PMID: 25539902.
46. Politis M., Wu K., Loane C., Kiferle L. et al. Staging of serotonergic dysfunction in Parkinson's disease: an in vivo 11C-DASB PET study. *Neurobiol Dis* 2010; 40: 216–221. DOI: 10.1016/j.nbd.2010.05.028 PMID: 20594979.
47. Pavese N., Metta V., Bose S.K. et al. Fatigue in Parkinson's disease is linked to striatal and limbic serotonergic dysfunction. *Brain* 2010; 133(11): 3434–3443. DOI: 10.1093/brain/awq268 PMID: 20884645.
48. Politis M., Wu K., Loane C. et al. Depressive symptoms in PD correlate with higher 5-HTT binding in raphe and limbic structures. *Neurology* 2010; 75: 1920–1927. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181feb2ab PMID: 21098407.
49. Espay A.J., LeWitt P.A., Kaufmann H. Norepinephrine deficiency in Parkinson's disease: the case for noradrenergic enhancement. *Mov Disord* 2014; 29(14): 1710–1719. DOI: 10.1002/mds.26048 PMID: 25297066.
50. Seppi K., Weintraub D., Coelho M. et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26(3): 42–80. DOI: 10.1002/mds.23884 PMID: 22021174.
51. Schrag A., Sauerbier A., Chaudhuri K.R. New clinical trials for nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1490–1504. DOI: 10.1002/mds.26415 PMID: 26371623.

**Информация об авторах:** Титова Наталия Владимировна – к.м.н., ст.н.с. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики леч. факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Москва, Россия, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: nattitova@yandex.ru;  
Чаудхури К. Рэй – проф., Международный Центр Передового Опыта Национального Фонда Болезни Паркинсона, Королевский колледж Лондона и Королевский госпиталь, Лондон, Великобритания

**Information about the authors:** Natalia V. Titova, PhD, Senior Researcher, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. 117997, Russia, Moscow, ul. Ostrovityanova, 1. E-mail: nattitova@yandex.ru;  
K. Ray Chaudhuri, Professor, National Parkinson Foundation International Centre of Excellence, King's College London and King's College Hospital, London, United Kingdom

# Маркеры дисплазии соединительной ткани при диссекции магистральных артерий головы и провоцирующие факторы диссекции

М.В. Губанова<sup>1</sup>, Л.А. Калашникова<sup>1</sup>, Л.А. Добрынина<sup>1</sup>, К.В. Шамтиева<sup>1</sup>, А.Б. Бердалин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

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

**Введение.** Диссекция магистральных артерий головы (МАГ) является самой частой причиной ишемического инсульта в молодом возрасте. Развитие диссекции МАГ обусловлено дисплазией артериальной стенки.

**Цель.** Оценить признаки дисплазии соединительной ткани (ДСТ) у больных с диссекцией МАГ, используя шкалы оценки дисплазии, изучить провоцирующие факторы развития диссекции.

**Материалы и методы.** Обследованы 80 пациентов с диссекцией МАГ (средний возраст  $38,5 \pm 13,5$  лет; 49 женщин), подтвержденной с помощью МРТ и магнитно-резонансной ангиографии (МРА). Группа контроля составила 20 добровольцев. Оценивались 48 признаков ДСТ, входящих в Вилльфранкские критерии (сосудистый вариант синдрома Элерса–Данло), Гентские критерии (синдром Марфана), Бейтонские критерии (гипермобильность суставов), а также наличие головной боли в анамнезе. Каждый признак оценивался как имеющийся (1 балл) или отсутствующий (0 баллов), на основе чего рассчитывались индивидуальный и средний групповой рейтинги.

**Результаты.** Признаки ДСТ чаще встречались у больных с диссекцией, чем в контроле ( $7,9 \pm 3,6$  против  $4,6 \pm 2,5$  балла,  $p=0,0039$ ). Диагностически значимые признаки (более 8 баллов) имелись у 53% больных. На основе регрессионного анализа выделены диагностико-прогностические признаки ДСТ у больных с диссекцией. Основные признаки включали головную боль в анамнезе ( $p=0,022$ ), артериальную гипотонию ( $p=0,012$ ), склонность к образованию кровоподтеков ( $p=0,011$ ), атрофические кожные рубцы ( $p=0,019$ ). К дополнительным признакам были отнесены «просвечивающаяся» кожа ( $p=0,034$ ), арковидное небо ( $p=0,043$ ), запоры ( $p=0,050$ ), носовые кровотечения ( $p=0,043$ ), голубые склеры ( $p=0,050$ ). Предсказательная способность диссекции при наличии 4 основных и 2 дополнительных признаков согласно регрессионной модели составляет 75–77% (ROC-анализ: площадь под кривой – 0,90, чувствительность – 86%, специфичность – 85%). Практически у всех больных (97%) присутствовали провоцирующие факторы развития диссекции: изолированные – у 47%, сочетанные – 50%.

**Заключение.** У больных с диссекцией МАГ имеются распространенные признаки ДСТ. Наличие 4 основных и 2 дополнительных признаков ДСТ свидетельствует о высокой вероятности развития диссекции и может использоваться в качестве ее дополнительных диагностико-прогностических критериев. Диссекция стенки МАГ, имеющей признаки дисплазии, провоцируется различными дополнительными факторами.

**Ключевые слова:** дисплазия соединительной ткани, диссекция магистральных артерий головы, маркеры, провоцирующие факторы, прогноз.

**Для цитирования:** Губанова М.В., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. и др. Маркеры дисплазии соединительной ткани при диссекции магистральных артерий головы и провоцирующие факторы диссекции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(4): 19–28.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.2

## Markers of connective tissue dysplasia in cervical artery dissection and its predisposing factors

Maria V. Gubanova<sup>1</sup>, Lyudmila A. Kalashnikova<sup>1</sup>, Larisa A. Dobrynina<sup>1</sup>, Kamila V. Shamtieva<sup>1</sup>, Aleksandr B. Berdalin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

**Introduction.** Cervical artery dissection (CeAD) is the most frequent cause of ischemic stroke in young adults. Arterial wall dysplasia underlies its weakness and predisposes to dissection.

**Objective.** To assess clinical signs of connective tissue dysplasia (CTD) in patients with CeAD using special criteria of CTD, and to evaluate predisposing factors for the CeAD development.

**Materials and methods.** We examined 80 patients (mean age  $38.5 \pm 13.5$ ; 49 females) with CeAD, verified by MRI/MRA and 20 healthy volunteers. We estimated 48 signs of CTD included in the Villefranche diagnostic criteria for the vascular type of Ehlers–Danlos syndrome, the Ghent criteria for Marfan syndrome, the



*Beighton criteria of joint hypermobility and some others, as well as history of headache. Each sign was counted as present or absent, yielding the individual and mean CTD group scores.*

**Results.** *Clinical CTD signs were more frequently detected in patients with CeAD than in controls (mean score  $7.9 \pm 3.6$  vs.  $4.6 \pm 2.5$ ;  $p < 0.0039$ ). Significant signs (more than 8 points) were present in 53% of patients. Regression analysis was performed to determine diagnostic-prognostic value of CTD signs. The main diagnostic criteria included history of headache ( $p=0.022$ ), arterial hypotension ( $p=0.012$ ), extensive bruising ( $p=0.011$ ), and widened atrophic scars ( $p=0.019$ ). The additional diagnostic criteria included translucent skin ( $p=0.034$ ), high palate ( $p=0.034$ ), predisposition to constipation ( $p=0.050$ ), nasal bleeding ( $p=0.043$ ), and blue sclera ( $p=0.050$ ). In the presence of the 4 main and 2 additional criteria, the predictive value of dissection according to regression model is 75–77% (ROC analysis: AUC 0.90, 95% CI, 0.84–0.96). Most patients (97%) had various predisposing factors of CeAD development, either isolated (47%) or combined (50%).*

**Conclusions.** *The presence of the 4 main and 2 additional diagnostic criteria of CTD has a high predictive value of CeAD and can be used as its diagnostic-prognostic criteria. Dissection of the arterial wall with signs of dysplasia is provoked by various additional factors.*

**Keywords:** *connective tissue dysplasia, cervical artery dissection, markers, provoking factors, prognosis.*

**For citation:** Gubanov M.V., Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A. [Markers of connective tissue dysplasia in cervical artery dissection and its predisposing factors]. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2017; 11(4): 19–28.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.2

## Введение

В последние годы отмечается рост частоты диагностики диссекции магистральных артерий головы (МАГ), являющейся основной причиной (около  $\frac{1}{4}$  всех случаев) ишемического инсульта (ИИ) в молодом возрасте, а также одной из малоизвестных причин острого изолированного цервик-цефалгического болевого синдрома [1–9]. Ежегодная частота верифицированных случаев диссекции МАГ составляет 2–3 на 100 000 населения. По мнению большинства исследователей, эта цифра не отражает истинную частоту из-за плохой диагностируемости данной патологии, о чем свидетельствует и наш клинический опыт [1, 3, 6, 8–12].

Предполагается, что основной причиной развития диссекции является слабость артериальной стенки, обусловленная ее дисплазией, которая, по нашим данным, соответствует фибромышечной дисплазии [1, 3, 13–16]. Обнаружение дисплазии не только в расслоенной, но и в других артериях, кровоснабжающих головной мозг, позволило исследователям обозначать ее как *генерализованную церебральную артериопатию* [1, 13, 15–17]. Клиническим подтверждением этого является развитие у каждого пятого больного диссекцией нескольких магистральных артерий [3, 10, 12, 18–21]. Более того, выявление у 60% больных с диссекцией МАГ при электронной микроскопии биоптатов кожи измененной соединительной ткани, аналогичных таковым в артериальной стенке, свидетельствуют о системном характере дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [22]. Несмотря на редкость среди больных с диссекцией МАГ известных наследственных синдромов (синдромы Элерса–Данло IV типа, Марфана, несовершенного остеогенеза, фибромышечной дисплазии – до 4%) [1, 6] и семейных случаев заболевания (до 1%), наличие системных признаков ДСТ не позволяет исключить наследственный характер соединительно-тканной патологии в виде случаев с неполной пенетрантностью, мутацией *de novo* и др. [12, 23]. Ранее нами были получены данные о наличии у больных с диссекцией МАГ митохондриальной патологии, включая случаи с выявленной мутацией митохондриальной ДНК [20, 24, 25]. Системный характер ДСТ предполагает наличие клинических признаков поражения тканей и органов с внешними проявлениями, в первую очередь кожными, костными, су-ставными и висцеральными.

Наряду с типичными клиническими проявлениями диссекции признаки ДСТ могли бы стать полезными при

уточнении причины ИИ, особенно при отсутствии возможности нейровизуализационной верификации, а также при оценке риска ее развития у больных с головной болью, поскольку последняя отмечается почти у половины больных с диссекцией.

Отличительные признаки ДСТ, характерные для известных наследственных заболеваний соединительной ткани, нечасто встречаются у больных со спонтанной диссекцией. Это затрудняет их прямое использование при недифференцированной патологии соединительной ткани (недифференцированная дисплазия), характерной для диссекции артерий мозга. Имеются единичные зарубежные исследования оценки частоты встречаемости признаков недифференцированной дисплазии у больных с диссекцией МАГ [18, 19, 26, 27]. Использование критериев диффузных заболеваний соединительной ткани, разработанных для конкретных нозологий (наследственные синдромы, гипермобильность суставов и т.д.) также ограничено при оценке признаков ДСТ у пациентов с диссекцией церебральных артерий [28–33]. Очевидным является необходимость разработки диагностической унифицированной шкалы признаков ДСТ и использования ее в качестве диагностического инструмента при подозрении на расслоение артерий, кровоснабжающих головной мозг, как причину ИИ или острого изолированного цервик-цефалгического болевого синдрома в молодом возрасте.

Тот факт, что не у всех больных с ДСТ развивается диссекция, предполагает наличие дополнительных провоцирующих факторов. Большое значение имеет их сочетание с уже существующей слабостью артериальной стенки. К провоцирующим факторам диссекции относятся травмы головы и шеи, как правило легкие, повороты головы, инфекции, прием алкоголя и эстрогенсодержащих препаратов [3, 6, 12, 34, 35].

**Цель настоящего исследования** – уточнение диагностически значимых признаков ДСТ при диссекции МАГ, а также оценка провоцирующих факторов при ее развитии.

## Материалы и методы

В исследование были включены 80 пациентов со спонтанной диссекцией МАГ, из них 49 (61,25%) женщины (средний возраст  $38,5 \pm 13,5$  лет). Во всех случаях диссекция МАГ была верифицирована обнаружением признаков наличия интрамуральной (внутристеночной) гематомы при МРТ

артерий шеи в режиме T1 fat-sat и выявлением характерных ангиографических признаков при МРА, таких как пролонгированный равномерный или неравномерный стеноз, конусообразное предокклюзионное сужение артерии, расслаивающаяся аневризма или формирование двойного просвета артерии. Диссекция у 32 (40%) больных локализовалась во внутренней сонной артерии (ВСА), у 37 (46,25%) – в позвоночной артерии (ПА), у 11 (13,75%) – одновременно в ВСА и ПА.

Клинические проявления были представлены острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) – у 46 (57,5%) пациентов, острым изолированным цервикс-цефалгическим болевым синдромом – у 34 (42,5%) и его сочетанием с преходящими нарушениями мозгового кровообращения (ПНМК) – у 2 (2,5%) больных. Диссекция ВСА несколько чаще наблюдалась у мужчин (61%,  $p=0,001$ ), а ПА – у женщин (59%,  $p=0,003$ ); сочетанная диссекция ВСА и ПА у мужчин и женщин наблюдалась

Таблица 1. Оцениваемые признаки ДСТ

Лицевые признаки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• долихоцефалия;</li> <li>• опущение наружных углов глазных щелей;</li> <li>• эпикантус (кожная складка у внутреннего угла глаза, прикрывающая слезный бугорок);</li> <li>• гипоплазия скуловых костей;</li> <li>• ретрогнатия (заднее положение верхней или нижней челюсти в лицевой части черепа);</li> <li>• большие глаза (легкий экзофтальм);</li> <li>• глубоко посаженные глаза (легкий энофтальм);</li> <li>• маленький подбородок;</li> <li>• тонкий нос и губы;</li> <li>• мягкие, слегка оттопыренные уши, присосшая мочка</li> </ul>
Костные признаки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• симптом запястья или симптом Уолкера–Мердока;</li> <li>• симптом большого пальца или симптом Штейнберга;</li> <li>• высокое «арковидное» небо;</li> <li>• отношение «верхний сегмент тела/нижний сегмент» <math>&lt;0,86</math>;</li> <li>• отношение «размах рук/рост» <math>&gt;1,03</math>;</li> <li>• отношение «длина стопы/рост» <math>&gt;15\%</math>;</li> <li>• отношение «длина кисти/рост» <math>&gt;11\%</math>;</li> <li>• неполное (<math>170^\circ</math>) разгибание локтевого сустава;</li> <li>• сколиоз;</li> <li>• вальгусная деформация стопы;</li> <li>• плоскостопие продольное или поперечное;</li> <li>• воронкообразная деформация грудной клетки;</li> <li>• килевидная деформация грудной клетки;</li> <li>• повышенная ломкость костей</li> </ul>
Суставные признаки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• гипермобильность суставов по шкале Бейтона <math>\geq 4</math>;</li> <li>• гипермобильность малых суставов кисти;</li> <li>• вывихи, подвывихи более чем в одном суставе или повторяющиеся вывихи, подвывихи в одном суставе</li> </ul>
Кожные признаки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• тонкая, просвечивающая кожа (видны подкожные сосуды);</li> <li>• склонность к кровоподтекам, повышенная ранимость;</li> <li>• повышенная (более 3 см) растяжимость кожи;</li> <li>• кожные стрии (не вызванные ожирением или беременностью);</li> <li>• акрогерия;</li> <li>• бархатистая кожа за счет обилия пушковых волос;</li> <li>• широкие атрофические рубцы в виде папиросной бумаги или келоидные рубцы;</li> <li>• пигментные пятна;</li> <li>• моллюскообразные псевдоопухли и сфероидные образования в области локтей и колен</li> </ul>
Мышечные признаки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• мышечная гипотония, плохая переносимость физических нагрузок;</li> <li>• разрывы сухожилий и мышц;</li> <li>• грыжи и пролапсы органов, также послеоперационные грыжи</li> </ul>
Другие признаки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• миопия, астигматизм;</li> <li>• голубые склеры;</li> <li>• спонтанный разрыв артерий или полых внутренних органов;</li> <li>• варикозное расширение вен с ранней манифестацией;</li> <li>• недоразвитие десен;</li> <li>• гипоплазия зубов и нарушение их роста, диастема;</li> <li>• носовые кровотечения;</li> <li>• склонность к запорам;</li> <li>• гипотония</li> </ul>

Table 1. Estimated signs of CTD

Craniofacial features	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dolichocephaly;</li> <li>• down-slanting palpebral fissures: when the outer canthus is positioned lower than usual;</li> <li>• epicanthus: a fold of skin extending from the upper eyelid to or over the inner canthus of the eye;</li> <li>• malar hypoplasia (micrognathism);</li> <li>• retrognathia: abnormal posterior positioning of the mandible or, less frequently, the maxilla;</li> <li>• exophthalmos;</li> <li>• enophthalmos;</li> <li>• small chin;</li> <li>• thin lips;</li> <li>• soft, prominent ears, adherent lobe</li> </ul>
Skeletal features	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Walker–Murdoch sign (wrist sign);</li> <li>• Steinberg sign (thumb sign);</li> <li>• high-arched palate;</li> <li>• reduced upper to lower segment ratio &lt;0.86;</li> <li>• arm span to height ratio &gt;1.03;</li> <li>• length of a foot to height ratio &gt;15%;</li> <li>• length of palm to height ratio &gt; 11%;</li> <li>• reduced extension of the elbow (&lt;170°);</li> <li>• scoliosis;</li> <li>• valgus deformities of the feet;</li> <li>• flatfoot longitudinal or transverse;</li> <li>• pectus excavatum;</li> <li>• pectus carinatum;</li> <li>• increased bone fragility</li> </ul>
Articular features	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beighton score ≥4;</li> <li>• small joints hypermobility;</li> <li>• dislocations, subluxations in more than one joint or repeated dislocations, subluxations in one joint</li> </ul>
Cutaneous features	<ul style="list-style-type: none"> <li>• thin, translucent skin (visible subcutaneous vessels);</li> <li>• easy bruising;</li> <li>• skin hyperextensibility, laxity (more than 3 cm);</li> <li>• striae atrophicae (not associated with marked weight loss or pregnancy);</li> <li>• acrogeria;</li> <li>• soft, velvety texture;</li> <li>• widened atrophic scars, papyraceous appearance or keloid scars;</li> <li>• skin pigmentation (dark spots);</li> <li>• molyuscoid pseudotumors and spheroid formations in the region of elbows and knees</li> </ul>
Muscular features	<ul style="list-style-type: none"> <li>• muscle weakness, poor tolerance of exercise;</li> <li>• tendon/muscle ruptures;</li> <li>• hernias and prolapses of organs, as well as postoperative hernia</li> </ul>
Other features	<ul style="list-style-type: none"> <li>• myopia, astigmatism;</li> <li>• blue sclera;</li> <li>• arterial, uterine, intestinal fragility or rupture;</li> <li>• early-onset varicose veins;</li> <li>• gingival recession;</li> <li>• dentinogenesis imperfecta (hypoplasia of teeth and disruption of their growth, diastema);</li> <li>• nasal bleeding;</li> <li>• propensity to constipation;</li> <li>• arterial hypotension</li> </ul>

Note: CTD – connective tissue dysplasia

приблизительно с одинаковой частотой (13% и 14% соответственно).

У всех пациентов изучали анамнез заболевания и провоцирующие факторы развития диссекции, проводили неврологический осмотр и оценку признаков ДСТ. Последние включали потенциально вероятные для диссекции 48 признаков, наблюдаемые при сосудистом типе синдрома

Элерса–Данло (Вильфраншские критерии), синдроме Марфана (Гентские критерии), гипермобильности суставов (Бейтонские критерии) и другие признаки ДСТ (Всероссийское научное общество кардиологов, 2012; Т.Ю. Смольнова, 2003) (табл. 1). Каждый признак подсчитывали как положительный или отрицательный (есть или нет), чему соответствовала оценка в баллах (да – 1 балл, нет – 0 баллов); на этой основе подсчитывалась сумма

баллов признаков ДСТ, характерная для каждого пациента [28–33]. Отдельно оценивались наличие и особенности головной боли (ГБ) в анамнезе больного до развития диссекции. У всех пациентов измеряли индекс массы тела.

Группу контроля составили 20 здоровых добровольцев. Исследуемая и контрольная группы достоверно не отличались по полу и возрасту. Каждым представителем из двух групп было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM, США). Количественные переменные были представлены в виде среднего и стандартного отклонения, качественные и порядковые переменные – в виде частоты и доли в процентах. Статистически значимыми считались различия при  $p \leq 0,05$ . Сравнение суммы баллов признаков ДСТ по группам проводили t-критерием Стьюдента, корреляции между отдельными количественными переменными оценивали по методу Спирмена. Для проверки нормальности распределения количественного признака использовался критерий Шапиро–Уилка. Поскольку некоторые выборки не являлись нормальными, то для сравнения непараметрических данных использовался критерий Манна–Уитни. Для сравнения качественных переменных использовался точный критерий Фишера. Для оценки предсказательной способности отдельных признаков ДСТ в развитии диссекции использовали бинарную логистическую регрессию. Адекватность подобранной логистической модели оценивали посредством ROC-анализа.

## Результаты

В группе больных с диссекцией сумма баллов признаков ДСТ в среднем составила  $7,9 \pm 3,6$  и достоверно отличалась от группы контроля –  $4,6 \pm 2,5$  баллов ( $p = 0,0039$ ). Диагностически значимые признаки (более 8 баллов) имелись у 53% больных.

Индекс массы тела (ИМТ) составил  $23 \pm 3,9$ , что соответствует нормальному весу (19–25). Выявлена обратная связь ИМТ и выраженности ДСТ ( $r = -0,245$ ,  $p = 0,021$ ).

При диссекции сумма баллов признаков ДСТ оказалась больше у женщин ( $8,7 \pm 3$  баллов) по сравнению с мужчинами ( $6,4 \pm 2,5$ ,  $p = 0,054$ ). Не было получено достоверных различий при сопоставлении выраженности ДСТ у больных с диссекцией ВСА ( $6,9 \pm 2,4$  баллов) и ПА ( $8,4 \pm 3,2$ ); у больных с диссекцией, проявившейся ОНМК/ПНМК ( $6,9 \pm 2,6$  баллов) или изолированным цервико-цефалги-

ческим болевым синдромом ( $8,2 \pm 3,8$ ), а также у больных моложе 45 лет ( $7,8 \pm 2,6$  баллов) и старше 45 лет ( $6,4 \pm 2,7$ ).

В табл. 2 приведена частота встречаемости провоцирующих факторов развития диссекции. У большинства (63 больных, 78,75%) развитию диссекции предшествовали движения в шее или физическая нагрузка с напряжением мышц шеи или плечевого пояса. Практически у всех больных (78 больных, 97,5%) присутствовали провоцирующие факторы развития диссекции: один фактор риска – у 38 (47,5%) пациентов, их комбинация – у 40 (50%).

Среди 48 оцениваемых признаков ДСТ лишь 8 имели достоверные отличия от группы контроля. Группы также достоверно различались по показателю головной боли в анамнезе. В табл. 3 приведены данные признаки ДСТ и частота их встречаемости у больных с диссекцией по сравнению с контрольной группой, а также результаты бинарной логистической регрессии для данных признаков ( $p \leq 0,05$ ).

Как видно из табл. 3, у больных с диссекцией чаще, чем в контроле (60% против 35%,  $p = 0,022$ ), отмечалась головная боль в анамнезе. Среди этих больных было больше пациентов с диссекцией ПА (58%), чем ВСА (33%) ( $p = 0,006$ ). Головная боль, как правило, была двусторонней, носила давящий, сжимающий, реже пульсирующий характер, не сопровождалась фото-, фонофобий, тошнотой, рвотой. Наиболее частым признаком ДСТ у больных с диссекцией по сравнению с контролем была артериальная гипотония (АД 110/70 мм рт. ст. и ниже) (51,25% против 20%,  $p = 0,012$ ). Она чаще встречалась при диссекции ПА (66%), чем ВСА (41%) ( $p = 0,022$ ), и в 50% случаев сочеталась с головной болью в анамнезе.

Другими характерными признаками ДСТ были: склонность к кровоподтекам, повышенная ранимость (40% против 10%,  $p = 0,011$ ); широкие атрофические рубцы (22,5% против 0%,  $p = 0,019$ ); тонкая, просвечивающаяся кожа (28,75% против 5%,  $p = 0,034$ ); арковидное небо (20% против 0%,  $p = 0,034$ ); склонность к запорам (30% против 10%,  $p = 0,050$ ); носовые кровотечения (33,75% против 15%,  $p = 0,043$ ); голубые склеры (20% против 5%,  $p = 0,050$ ). По результатам бинарной логистической регрессии, выявление вышеописанных признаков ДСТ значимо повышало вероятность развития диссекции у данной категории пациентов – отношение шансов (ОШ) для этих признаков составило от 3 до 7. В соответствии со статистической значимостью исследованных признаков они были разделены на основные (большие) и дополнительные (малые) диагностико-прогностические критерии (табл. 4). Статистическая значимость от 0,01 до 0,02 соответствовала основным критериям, а ста-

Таблица 2. Провоцирующие факторы диссекции магистральных артерий головы

Провоцирующие факторы	Пациенты с диссекцией
Легкая травма головы или резкое движение шеи	63 (78,75%)
Алкоголь	18 (22,5%)
Гормональные препараты (эстрогенсодержащие)	13 (16,25%)
Инфекция	14 (17,5%)
Трофические факторы (потеря веса, безбелковая диета, спортивное питание)	17 (21,25%)

Table 2. Predisposing factors of cervical artery dissection

Predisposing factors	Patients
Minor trauma of head or extreme neck movements	63 (78.75%)
Alcohol	18 (22.5%)
Contraceptives (estrogen-containing)	13 (16.25%)
Infection	14 (17.5%)
Trophic factors (weight loss, protein-free diet, sports nutrition)	17 (21.25%)



Таблица 3. Частота признаков ДСТ и анамнестической головной боли у пациентов при диссекции МАГ и в контроле (бинарная логистическая регрессия,  $p \leq 0,05$ )

Признаки ДСТ	Больные с диссекцией МАГ (n=80)	Группа контроля (n=20)	p	ОШ	95% ДИ	
					нижняя	верхняя
Головная боль в анамнезе	48 (60%)	7 (35%)	0,022	4,07	1,169	14,183
Артериальная гипотония (АД 110/70 мм рт. ст. и ниже)	41 (51,25%)	4 (20%)	0,012	5,46	1,334	22,351
Склонность к кровоподтекам, повышенная ранимость	32 (40%)	2 (10%)	0,011	5,426	1,302	29,847
Широкие атрофические рубцы	18 (22,5%)	0%	0,019	4,425	1,26	9,340
Тонкая, просвечивающаяся кожа (видны подкожные сосуды)	23 (28,75%)	1 (5%)	0,034	7,27	1,077	80,113
Арковидное небо	16 (20%)	0%	0,034	3,201	1,07	8,85
Склонность к запорам	24 (30%)	2 (10%)	0,050	3,901	1,671	22,681
Носовые кровотечения	27 (33,75%)	3 (15%)	0,043	5,012	1,042	24,114
Голубые склеры	16 (20%)	1 (5%)	0,050	6,064	1,086	13,120

Примечания: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, АД – артериальное давление

Table 3. The frequency of CTD signs and history of headache in patients with CeAD and in the control group (binary logistic regression,  $p < 0.05$ )

CTD signs	Patients with CeAD (n=80)	Control group (n=20)	p	OR	95% CI	
					lower	upper
History of headache	48 (60%)	7 (35%)	0.022	4.07	1.169	14.183
Arterial hypotension (BP 110/70 mm Hg and below)	41 (51.25%)	4 (20%)	0.012	5.46	1.334	22.351
Extensive bruising	32 (40%)	2 (10%)	0.011	5.426	1.302	29.847
Widened atrophic scars	18 (22.5%)	0%	0.019	4.425	1.26	9.340
Translucent skin	23 (28.75%)	1 (5%)	0.034	7.27	1.077	80.113
Hight palate	16 (20%)	0%	0.034	3.201	1.07	8.85
Propensity to constipation	24 (30%)	2 (10%)	0.050	3.901	1.671	22.681
Nasal bleeding	27 (33.75%)	3 (15%)	0.043	5.012	1.042	24.114
Blue sclera	16 (20%)	1 (5%)	0.050	6.064	1.086	13.120

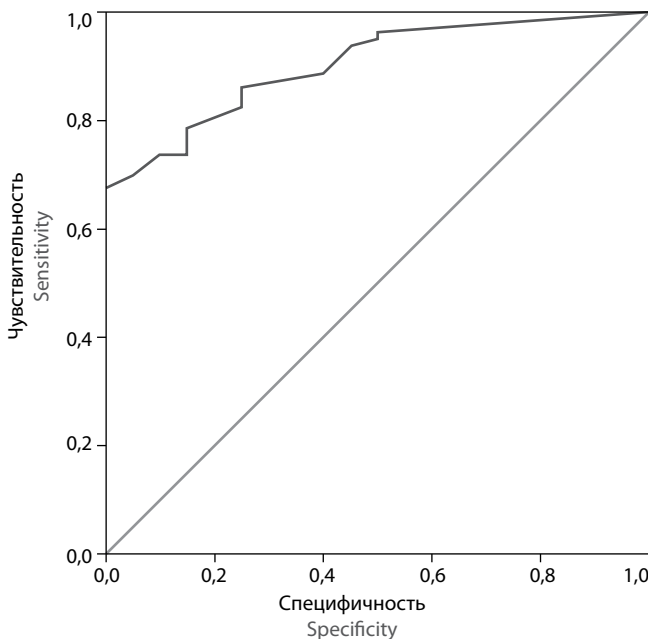
Notes: CTD – connective tissue dysplasia, CeAD – cervical artery dissection, p – value, OR – odds ratio, CI – confidence interval, BP – blood pressure

Таблица 4. Диагностико-прогностические критерии дисплазии соединительной ткани при диссекции МАГ

№	Основные диагностико-прогностические критерии
1	Головная боль в анамнезе
2	Артериальная гипотония
3	Склонность к кровоподтекам
4	Широкие атрофические рубцы
Дополнительные диагностико-прогностические критерии	
1	Тонкая, просвечивающаяся кожа (видны подкожные сосуды)
2	Носовые кровотечения
3	Склонность к запорам
4	Голубые склеры
5	Арковидное небо

Table 4. Diagnostic and prognostic criteria of connective tissue dysplasia for cervical artery dissection

№	Main diagnostic and prognostic criteria
1	History of headache
2	Arterial hypotension
3	Extensive bruising
4	Widened atrophic scars
Additional diagnostic and prognostic criteria	
1	Translucent skin
2	Nasal bleeding
3	Predisposition to constipation
4	Blue sclera
5	Hight palate



**Рис. 1.** ROC-кривая диагностико-прогностических критериев дисплазии соединительной ткани при диссекции МАГ  
Площадь под кривой составила 0,90 (ДИ 0,84–0,96), чувствительность модели – 86%, специфичность – 85%.

**Fig. 1.** ROC curve of diagnostic and prognostic criteria of connective tissue dysplasia for cervical artery dissection  
Area under the curve was 0.90 (CI, 0.84–0.96), sensitivity of the model was 86%, specificity was 85%.

статистическая значимость от 0,03 до 0,05 – дополнительным критериям. Внесение в логистическую регрессионную модель установленных признаков ДСТ, ассоциированных с диссекцией и ИИ, обеспечивает совпадение предсказанного и реального распределения пациентов по группам с диссекцией и без нее до 75–77%.

При наличии 4 основных и 2 дополнительных диагностических критериев одновременно достигается максимальная предсказательная способность регрессионной модели, что позволяет выбрать именно такое сочетание признаков в качестве диагностико-прогностических критериев развития диссекции.

Для уточнения чувствительности и специфичности полученной диагностической шкалы был проведен ROC-анализ по результатам логистической модели с 4 основными и 2 дополнительными диагностическими признаками (рис. 1). Как видно на рисунке, ROC-кривая признаков ДСТ близка к идеальной форме (площадь под кривой 0,90 (ДИ 0,84–0,96), максимальная чувствительность модели – 86%, специфичность – 85%), что свидетельствует об эффективности использования данной разработанной шкалы в диагностике диссекции МАГ или предрасположенности к ней.

## Обсуждение

Проведенное исследование показало, что у больных с диссекцией МАГ часто обнаруживаются признаки ДСТ. Это свидетельствует о распространенном характере патологии соединительной ткани, а не локальном изменении, приуроченном к стенке экстра- и интракраниальных артерий. Полученные в настоящей работе данные согласуются с результатами наших морфологических исследований, по-

казавших наличие диспластических изменений, которые определяют слабость артериальной стенки и предрасполагают к ее диссекции [1, 15, 16, 20]. Более того, исследование показало распространенный характер ДСТ, который не ограничивается только артериями, кровоснабжающими головной мозг. В связи с этим обнаружение признаков ДСТ у молодых больных с ИИ неясного генеза, особенно если по каким-либо причинам нейровизуализационная верификация диссекции недоступна, может служить дополнительным аргументом в пользу этой причины ИИ. Данное положение косвенно подтверждается исследованием А. Giossi et al. (2014). Авторы оценили признаки ДСТ у 84 молодых больных с нарушениями мозгового кровообращения вследствие диссекции и у 84 больных с ИИ другого генеза и показали, что они чаще встречались при диссекции (средний балл  $4,5 \pm 3,5$  против  $1,9 \pm 2,3$ ;  $p < 0,001$ ). Кроме того, было отмечено, что пациенты с диссекцией часто имели астеническую конституцию, более низкий уровень холестерина, реже злоупотребляли курением, реже имели повышенное артериальное давление и сахарный диабет. А. Giossi с соавт. также отметили, что у больных с диссекцией чаще встречались костные аномалии (сколиоз и небольшая воронкообразная деформация грудной клетки), гипермобильность/слабость суставов, повышенная растяжимость кожи, характерные черты лица, обусловленные недостаточно развитым подкожно-жировым слоем (впалые щеки и широко распахнутые, выступающие вперед глаза, натянутая кожа). Проведенное одновременно обширное молекулярно-генетическое исследование не выявило ни одного пациента с определенным типом наследственного заболевания соединительной ткани, что предполагает наличие недифференцированной формы соединительно-тканной патологии, в первую очередь вовлекающей сосудистую стенку. Уместно отметить, что еще в 1998 г. W.I. Schievink с соавт. рассматривали гипотезу о субклиническом нарушении соединительной ткани у многих больных с диссекцией МАГ [18].

Хотя признаки ДСТ у больных с диссекцией отмечали и другие исследователи, мы впервые на основе бинарной логистической регрессии выделили основные и дополнительные критерии ДСТ, применение которых у больных с ИИ неуточненного генеза с высокой долей вероятности позволяет диагностировать диссекцию МАГ вследствие ДСТ. К основным признакам были отнесены артериальная гипотония, склонность к кровоподтекам, повышенная ранимость кожи, широкие атрофические рубцы (после порезов и оперативных вмешательств), а также наличие головной боли в анамнезе. Дополнительные признаки включали тонкую, просвечивающую кожу, носовые кровотечения, склонность к запорам, голубые склеры, арковидное небо. Несмотря на гетерогенность выделенных признаков ДСТ, объединяющим началом является общее мезенхиальное происхождение их соединительно-тканной основы. Обнаружение у больных с ИИ указанных признаков, клиническое проявление которых характерно для диссекции, не верифицированной при нейровизуализации, будет служить дополнительным аргументом в пользу диссекции.

Морфологическая структура соединительной ткани включает различные клетки (фибробласты и их разновидности, гладкомышечные клетки, макрофаги, тучные клетки) и межклеточный матрикс, заполненный основным веществом из волокнистых компонентов (коллаген, эластин), углеводно-белковых комплексов (протеогликаны и гликопротеины) и неорганических соединений. Отличия соединительно-тканной основы различных анатомических

образований касаются микро- и макроархитектоники, различного количественного соотношения структурных и химических элементов, которые с постоянством обнаруживаются во всех типах соединительной ткани. Это позволяет говорить о системе, объединенной общим мезенхимальным происхождением, общими принципами структуры и функций.

ГБ, имевшаяся в анамнезе у 60% наших больных с диссекцией, и вошедшая в число основных диагностических признаков ДСТ, также, по нашему мнению, связана с ДСТ, а не является мигренью, как это расценивается другими авторами [3, 6, 12, 26]. Такие клинические особенности анамнестической головной боли у больных с диссекцией, как редкость фото-, фонофобий, тошноты, рвоты, указывают на отсутствие заинтересованности центральных ноцицептивных структур головного мозга, которые играют ключевую роль в генезе мигрени. Патологической основой анамнестической головной боли при диссекции, по-видимому, служат дистонические изменения стенки краниальных артерий, связанные с их дисплазией [15, 16, 20].

ДСТ у больных с диссекцией является стойким, а не переходящим состоянием, что не согласуется с редкостью рецидивов диссекции [1]. Такая диссоциация предполагает важность воздействия дополнительных внешних и внутренних факторов, выполняющих роль провокации. У большинства наших больных (78,75%) диссекция провоцировалась движениями шеи, физическим напряжением, легкой травмой головы, которые сопровождаются натяжением артерий и могут вызывать надрыв интимы. По оценкам зарубежных исследователей, легкая травма играет роль примерно в 40,5% случаев возникновения диссекции МАГ [35]. Банальная инфекция, перенесенная за 2–4 недели, предшествующих диссекции, отмечалась у 14 (17,5%) на-

ших больных. По литературным данным, инфекция провоцирует развитие диссекции МАГ почти в трети случаев, что статистически значимо чаще, чем при инсультах иного генеза [34]. Считается, что инфекция дополнительно «ослабляет» экстраклеточный матрикс артериальной стенки, провоцируя тем самым диссекцию. С последним механизмом, очевидно, связана и провоцирующая роль контрацептивов, которые принимали 13 (16%) обследованных нами пациентов. Отмечавшаяся нами ранее [1, 7] провоцирующая роль недостаточного белкового питания (пост, вегетарианская диета) и прием лекарств для похудения подтверждается полученными в настоящем исследовании данными об обратной зависимости ИМТ и выраженности ДСТ ( $p=0,021$ ). Немаловажная роль провоцирующих факторов диссекции показана в исследовании А. Giosti и соавт.: различные провоцирующие факторы чаще обнаруживались у больных с ИИ вследствие диссекции, чем при инсульте иного генеза.

Таким образом, у большинства больных с диссекцией МАГ имеются признаки ДСТ, что свидетельствует о распространенном характере дисплазии артериальной стенки как основной причине диссекции. Выделенные нами основные и дополнительные признаки ДСТ, ассоциирующиеся с диссекцией, могут использоваться при уточнении генеза ИИ в случаях, когда недоступно проведение необходимых инструментальных исследований. У молодых людей, страдающих головными болями, не удовлетворяющими критериям мигрени, оценка основных и дополнительных признаков ДСТ может выделить группу риска, угрожающую по развитию диссекции с последующим назначением профилактического лечения.

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

## Список литературы

1. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. Диссекция артерий головного мозга: ишемический инсульт и другие клинические проявления. М.: ВАКО, 2013. 208 с.
2. Debette S., Simonetti B.G., Schilling S. et al. Familial occurrence and heritable connective tissue disorders in cervical artery dissection. *Neurology* 2014; 83: 2023–2031. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001027. PMID: 25355833.
3. Robertson J.J., Koefman A. Cervical artery dissection: a review. *J Emerg Med* 2016; 51(5): 508–518. DOI: 10.1016/j.jemermed.2015.10.044. PMID: 27634674.
4. Kissela B.M., Khoury J.C., Alwell K. et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology* 2012; 79(17): 1781–1787. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318270401d. PMID: 23054237.
5. Amarencu P., Bogousslavsky J., Caplan L.R. et al. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis* 2013; 36(1): 1–5. DOI: 10.1159/000352050. PMID: 23899749.
6. Debette S., Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol* 2009; 8: 668–78. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70084-5. PMID: 19539238.
7. Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Павлова Л.Н. Ишемический инсульт в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011; 111(3): 4–8. PMID: 21423109.
8. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Древал М.В. и др. Шейная и головная боль как единственное проявление диссекции внутренней сонной и позвоночной артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 115(3–1): 9–16. DOI: 10.17116/jnevro2015115319-16.
9. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. Клинические проявления диссекции внутренней сонной артерии. *Анналы клин. и эксперим. неврологии* 2014; 8(1): 56–60.
10. Lee V.H., Brown R.D., Mandrekar J.N., Mokri B. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. *Neurology* 2006; 67 (10): 1809–1812. DOI: 10.1212/01.wnl.0000244486.30455.71. PMID: 17130413.
11. Southerland A.M., Meschia J.F., Worrall B.B. Shared associations of non-atherosclerotic, large vessel, cerebrovascular arteriopathies: considering in-

## References

1. Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A. Dissektsiya arteriy golovnogogo mozga: ishemicheskiy insul't i drugie klinicheskie proyavleniya [Cervical artery dissection: ischemic stroke and other clinical manifestations] Moscow: VAKO, 2013. 208 p. (In Russ.).
2. Debette S., Simonetti B.G., Schilling S. et al. Familial occurrence and heritable connective tissue disorders in cervical artery dissection. *Neurology* 2014; 83: 2023–2031. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001027. PMID: 25355833.
3. Robertson J.J., Koefman A. Cervical artery dissection: a review. *J Emerg Med* 2016; 51(5): 508–518. DOI: 10.1016/j.jemermed.2015.10.044. PMID: 27634674.
4. Kissela B.M., Khoury J.C., Alwell K. et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology* 2012; 79(17): 1781–1787. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318270401d. PMID: 23054237.
5. Amarencu P., Bogousslavsky J., Caplan L.R. et al. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis* 2013; 36(1): 1–5. DOI: 10.1159/000352050. PMID: 23899749.
6. Debette S., Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol* 2009; 8: 668–78. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70084-5. PMID: 19539238.
7. Dobrynina L.A., Kalashnikova L.A., Pavlova L.N. [Ischemic stroke in young age]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2011; 111(3): 4–8. PMID: 21423109. (In Russ.).
8. Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A., Dreval M.V. et al. [Neck pain and headache as the only manifestation of cervical artery dissection]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2015; 115(3–1): 9–16. PMID: 21423109. DOI: 10.17116/jnevro2015115319-16. (In Russ.).
9. Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A. [Clinical manifestations of internal carotid artery dissection]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2014; 8(1): 56–60. (In Russ.).
10. Lee V.H., Brown R.D., Mandrekar J.N., Mokri B. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. *Neurology* 2006; 67 (10): 1809–1812. DOI: 10.1212/01.wnl.0000244486.30455.71. PMID: 17130413.
11. Southerland A.M., Meschia J.F., Worrall B.B. Shared associations of non-atherosclerotic, large vessel, cerebrovascular arteriopathies: considering in-

- tracranial aneurysms, cervical artery dissection, moya-moya disease and fibromuscular dysplasia. *Curr Opin Neurol* 2013; 26:13–28 DOI: 10.1097/WCO.0b013e32835c607f. PMID: 23302803.
12. Débette S. Pathophysiology and risk factors for cervical artery dissection: what have we learned from large hospital-based cohorts? *Curr Opin Neurol* 2014; 1: 20–28. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000056. PMID: 24300790.
13. Hauser I., Muller U., Engelter S. et al. Different types of connective tissue alterations associated with cervical artery dissections. *Acta Neuropathol* 2004; 107(6): 509–514; DOI: 10.1007/s00401-004-0839-x. PMID: 15067552.
14. Martin J.J., Hauser I., Lyrer P. et al. Familial cervical artery dissections: clinical, morphologic, and genetic studies. *Stroke* 2006; 37(12): 2924–9. DOI: 10.1161/01.STR.0000248916.52976.49. PMID: 17053184.
15. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л. и др. Ишемический инсульт в молодом возрасте, обусловленный стенозирующим расслоением (диссекцией) интракраниального отдела внутренней сонной артерии и ее ветвей (клинико-морфологическое наблюдение). *Анналы клин. и эксперим. неврологии* 2009; 3(1): 18–24.
16. Л.А.Калашникова, Р.П.Чайковская, Л.А.Добрынина и др. Диссекция внутренней сонной артерии как причина тяжелого ишемического инсульта с летальным исходом (клинико-патоморфологическое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 115(12-2): 19–25. DOI: 10.17116/jnevro201511512219-25. PMID: 26978635.
17. Volker W., Besselmann M., Ditttrich R., et al. Generalized arteriopathy in patients with cervical artery dissection. *Neurology* 2005; 64(9): 1508–1513. DOI: 10.1212/01.WNL.0000159739.24607.98. PMID: 15883309.
18. Schievink W.I., Wijdicks E.F., Michels V.V. et al. Heritable connective tissue disorders in cervical artery dissections: a prospective study. *Neurology* 1998; 50: 1166–1169. PMID: 9566419. DOI: 10.1212/WNL.50.4.1166.
19. Grond-Ginsbach C., Debette S. The association of connective tissue disorders with cervical artery dissections. *Curr Mol Med* 2009; 9(2): 210–214. PMID: 19275629. DOI: 10.2174/156652409787581547.
20. Калашникова Л.А., Сахарова А.В., Добрынина Л.А. и др. Ультраструктурные изменения артерий кожи у больных со спонтанной диссекцией церебральных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011; 7(111): 3–11. PMID: 21947073.
21. Anderson R.M., Schechter M.M. A case of spontaneous dissecting aneurysm of the internal carotid artery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1959; 22: 195–201. PMID: 13793447. DOI: 10.1136/jnnp.22.3.195.
22. Brandt T., Orber E., Weber R. et al. Pathogenesis of cervical artery dissections: Association with connective tissue abnormalities. *Neurology* 2001; 57: 24–30. PMID: 11445623. DOI: 10.1212/WNL.57.1.24.
23. Grond-Ginsbach C., Chen B., Krawczak M. et al. Genetic Imbalance in Patients with Cervical Artery Dissection. *Curr Genomics* 2017; 18(2): 206–213. DOI: 10.2174/1389202917666160805152627. PMID: 28367076.
24. Калашникова Л.А., Сахарова А.В., Добрынина Л.А. и др. Митохондриальная артериопатия – причина спонтанной диссекции церебральных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010; 110(4–2): 3–11. PMID: 20738020.
25. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Сахарова А.В. и др. Мутация A3243G в митохондриальной ДНК при диссекции магистральных артерий головы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 112(1): 84–89. PMID: 22678682.
26. Giossi A., Ritelli M., Costa P. et al. Connective tissue anomalies in patients with spontaneous cervical artery dissection. *Neurology* 2014; 83(22): 2032–7. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001030. PMID: 25355826.
27. Ditttrich R., Heidbreder A., Rohsbach D. et al. Connective tissue and vascular phenotype in patients with cervical artery dissection. *Neurology* 2007; 68(24): 2120–2124. PMID: 17562832. DOI: 10.1212/01.wnl.0000264892.92538.a9.
28. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B. et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998; 77(1): 31–37. PMID: 9557891.
29. Кадурина Т.И. *Наследственные коллагенопатии*. СПб.: Невский Диалект, 2000. 270 с.
30. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010; 47(7): 476–85. DOI: 10.1136/jmg.2009.072785. PMID: 20591885.
31. Земцовский Э.В. *Соединительнотканнные дисплазии сердца*. СПб.: TOO «Политекст-Норд-Вест», 2000. 115 с.
32. Grahame R., Bird H.A., Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol* 2000; 27: 1777–1779. PMID: 10914867.
33. Губанова М.В., Добрынина Л.А., Калашникова Л.А. Сосудистый тип синдрома Элерса-Данло. *Анналы клин. и эксперим. неврологии* 2016; 10(4): 45–51.
34. Guillon B., Berthet K., Benslamia L. et al. Infection and the risk of spontaneous cervical artery dissection: a case-control study. *Stroke* 2003; 34(7): 79–81. DOI: 10.1161/01.STR.0000078309.56307.5C. PMID: 12805497.
35. Engelter S.T., Grond-Ginsbach C., Metso T.M. et al. Cervical artery dissection: trauma and other potential mechanical trigger events. *Neurology* 2013; 80(21): 1950–7. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318293e2eb. PMID: 23635964.
- tracranial aneurysms, cervical artery dissection, moya-moya disease and fibromuscular dysplasia. *Curr Opin Neurol* 2013; 26:13–28 DOI: 10.1097/WCO.0b013e32835c607f. PMID: 23302803.
12. Débette S. Pathophysiology and risk factors for cervical artery dissection: what have we learned from large hospital-based cohorts? *Curr Opin Neurol* 2014; 1: 20–28. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000056. PMID: 24300790.
13. Hauser I., Muller U., Engelter S. et al. Different types of connective tissue alterations associated with cervical artery dissections. *Acta Neuropathol* 2004; 107(6): 509–514. DOI: 10.1007/s00401-004-0839-x. PMID: 15067552.
14. Martin J.J., Hauser I., Lyrer P. et al. Familial cervical artery dissections: clinical, morphologic, and genetic studies. *Stroke* 2006; 37(12): 2924–9. DOI: 10.1161/01.STR.0000248916.52976.49. PMID: 17053184.
15. Kalashnikova L.A., Gulevskaya T.S., Anufriev P.L. et al. [Ischemic stroke in young age due to dissection of intracranial carotid artery and its branches (clinical and morphological study)]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2009; 3(1): 18–24. (In Russ.).
16. Kalashnikova L.A., Chaykovskaya R.P., Dobrynya L.A. et al. [Internal carotid artery dissection as a cause of severe ischemic stroke with lethal outcome]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2015; 115(12–2): 19–25. DOI: 10.17116/jnevro201511512219-25. (In Russ.).
17. Volker W., Besselmann M., Ditttrich R., et al. Generalized arteriopathy in patients with cervical artery dissection. *Neurology* 2005; 64(9): 1508–1513. DOI: 10.1212/01.WNL.0000159739.24607.98. PMID: 15883309.
18. Schievink W.I., Wijdicks E.F., Michels V.V. et al. Heritable connective tissue disorders in cervical artery dissections: a prospective study. *Neurology* 1998; 50: 1166–1169. PMID: 9566419. DOI: 10.1212/WNL.50.4.1166.
19. Grond-Ginsbach C., Debette S. The association of connective tissue disorders with cervical artery dissections. *Curr Mol Med* 2009; 9(2): 210–214. PMID: 19275629. DOI: 10.2174/156652409787581547.
20. Kalashnikova L.A., Sakharova A.V., Dobrynya L.A. et al. [Ultrastructural changes of skin arteries in patients with spontaneous cerebral artery dissection]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2011; 111:7: 54–60. PMID: 21947073. (In Russ.).
21. Anderson R.M., Schechter M.M. A case of spontaneous dissecting aneurysm of the internal carotid artery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1959; 22: 195–201. PMID: 13793447. DOI: 10.1136/jnnp.22.3.195.
22. Brandt T., Orber E., Weber R. et al. Pathogenesis of cervical artery dissections: Association with connective tissue abnormalities. *Neurology* 2001; 57: 24–30. PMID: 11445623. DOI: 10.1212/WNL.57.1.24.
23. Grond-Ginsbach C., Chen B., Krawczak M. et al. Genetic Imbalance in Patients with Cervical Artery Dissection. *Curr Genomics* 2017; 18(2): 206–213. DOI: 10.2174/1389202917666160805152627. PMID: 28367076.
24. Kalashnikova L.A., Sakharova A.V., Dobrynya L.A. et al. [Mitochondrial arteriopathy as a cause of spontaneous dissection of cerebral arteries]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2010; 110(4–2): 3–11. PMID: 20738020. (In Russ.).
25. Kalashnikova L.A., Dobrynya L.A., Sakharova A.V. et al. [The A3243G mitochondrial DNA mutation in cerebral artery dissections]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2012; 112(1): 84–89. PMID: 22678682. (In Russ.).
26. Giossi A., Ritelli M., Costa P. et al. Connective tissue anomalies in patients with spontaneous cervical artery dissection. *Neurology* 2014; 83(22): 2032–7. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001030. PMID: 25355826.
27. Ditttrich R., Heidbreder A., Rohsbach D. et al. Connective tissue and vascular phenotype in patients with cervical artery dissection. *Neurology* 2007; 68(24): 2120–2124. PMID: 17562832. DOI: 10.1212/01.wnl.0000264892.92538.a9.
28. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B. et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998; 77(1): 31–37. PMID: 9557891.
29. Kadurina T.I. *Наследственные коллагенопатии*. СПб.: Невский Диалект, 2000. 270 с.
30. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010; 47(7): 476–85. DOI: 10.1136/jmg.2009.072785. PMID: 20591885.
31. Zemtsovskiy E.V. *Soedinite'notkannnye displazii serdtsa* [Connective tissue dysplasia of the heart]. Saint-Petersburg: TOO «Politekst-Nord-Vest», 2000. 115 p. (in Russ.).
32. Grahame R., Bird H.A., Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol* 2000; 27: 1777–1779. PMID: 10914867.
33. Gubanov M.V., Dobrynya L.A., Kalashnikova L.A. [The vascular type of Ehlers–Danlos syndrome]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2016; 10(4): 45–51.
34. Guillon B., Berthet K., Benslamia L. et al. Infection and the risk of spontaneous cervical artery dissection: a case-control study. *Stroke* 2003; 34(7): 79–81. DOI: 10.1161/01.STR.0000078309.56307.5C. PMID: 12805497.
35. Engelter S.T., Grond-Ginsbach C., Metso T.M. et al. Cervical artery dissection: trauma and other potential mechanical trigger events. *Neurology* 2013; 80(21): 1950–7. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318293e2eb. PMID: 23635964.



**Информация об авторах:** Добрынина Лариса Анатольевна – д.м.н., зав. 3-м неврол. отд. ФГБНУ НЦН. 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. E-mail: dobrla@mail.ru;  
Губанова М.В. – асп. 3-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Калашникова Л.А. – д.м.н., проф., главн. науч. сотр. 3-го неврол. отд., ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Шамтиева К.В. – асп. 3-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Бердалин А.Б. – к.м.н., науч. сотр. лаб. анализа изображения клеточных структур МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Larisa A. Dobrynina, Dr. Sci. (Med.), Head of the 3th Neurological Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; 125367 Russia, Moscow, Volokolamskoe shosse, 80. E-mail: dobrla@mail.ru;  
Maria V. Gubanova, PhD student of the 3th Neurological Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; E-mail:m.v.gubanova@yandex.ru;  
Lyudmila A. Kalashnikova, Dr. Sci. (Med.), leading researcher of the 3th Neurological Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Kamila V. Shamtieva, PhD student of the 3th Neurological Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Alexandr B. Berdalin, PhD, Medical Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.

# Влияние газотранспортной системы мозгового кровотока на медленную электрическую активность головного мозга у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

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

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

**Введение.** Медленная электрическая активность милливольтного диапазона, или уровень постоянного потенциала (УПП) головного мозга, отличается от других видов электрической активности более тесной связью с церебральными энергетическими процессами. Интенсивный энергетический обмен в мозге увеличивает разность концентраций кислых продуктов по обе стороны гематоэнцефалического барьера, что отражается в более высоком УПП. Доставка кислорода к нейронам зависит от характеристик газотранспортной системы крови и скорости мозгового кровотока.

**Цель.** Проверка гипотезы о наличии зависимости УПП головного мозга от характеристик системы транспорта кислорода крови и мозгового кровотока.

**Материалы и методы.** У 135 больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) определяли количество эритроцитов, содержание гемоглобина, фибриногена и СОЭ в крови. С помощью ультразвуковой доплерографии оценивали линейную скорость кровотока по магистральным артериям головы. Анализировали взаимосвязь показателей крови и скорости кровотока с параметрами УПП, зарегистрированными в лобном, центральном, затылочном по сагиттальной линии и обоих височных отведениях.

**Результаты.** У пациентов с ДЭ обнаружена статистически значимая сопряженность УПП с составляющими газотранспортной системы крови и скоростью мозгового кровотока. Усредненные по всем отведениям значения УПП достоверно различались в группах с высоким и низким уровнем гемоглобина (коэффициент Фишера ( $F$ )=5,5;  $p=0,02$ ), а также кортискулярного гемоглобина ( $F=7,0$ ;  $p<0,01$ ). С УПП коррелировала скорость движения крови по внутренней сонной артерии ( $r=0,37$ ;  $p=0,003$ , для УПП в центральном отведении). Значения усредненного по всем отведениям УПП отрицательно коррелировали с СОЭ ( $r=-0,31$ ;  $p=0,002$ ) и уровнем фибриногена ( $r=-0,37$ ;  $p<0,001$ ).

**Заключение.** Получены доказательства связи УПП с системой транспорта кислорода в мозг. Повышенный уровень гемоглобина и более высокая скорость мозгового кровотока создают условия для более интенсивного потребления кислорода мозгом. Корреляционная связь между характеристиками газотранспортной системы крови, мозговым кровотоком и УПП подтверждает возможность использования медленной электрической активности милливольтного диапазона в клинической и экспериментальной практике как показателя церебрального энергетического обмена.

**Ключевые слова:** газотранспортная система крови, мозговой кровотока, уровень постоянного потенциала головного мозга, дисциркуляторная энцефалопатия.

**Для цитирования:** Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Медведев Р.Б. и др. Влияние газотранспортной системы мозгового кровотока на медленную электрическую активность головного мозга у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(4): 29–35.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.3

## Influence of the blood gas transport system on brain millivolt scale direct current potentials in patients with vascular encephalopathy

Vitaliy F. Fokin, Nataliya V. Ponomareva, Roman B. Medvedev, Marine M. Tanashyan, Alla A. Shabalina

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

**Introduction.** Millivolt scale direct current potentials (DCP) registered from human scalp differ from other types of estimated electrical activity by closer association with cerebral energetic processes. Intense energy metabolism in the brain increases the difference between acidic products concentrations on both sides of the blood brain barrier which is reflected by higher DCP. Oxygen consumption of is one of the most important components of cerebral energy metabolism. Delivery of oxygen to neuron depends on the characteristics of blood oxygen transport system and cerebral blood flow.

**Objective.** To test the hypothesis that brain DCP depends of the blood oxygen transport system characteristics and cerebral blood flow.

**Materials and methods.** Erythrocytes number, erythrocyte sedimentation rate, hemoglobin and fibrinogen levels in blood were examined in 135 patients with vascular encephalopathy (VE) Blood flow velocity in major head arteries was estimated using Doppler ultrasound. Associations between blood characteristics and blood flow velocity and the brain DCP, recorded in frontal, central, occipital areas along the midline and in both temporal areas, were determined.

**Results.** Associations between brain DCP and the blood oxygen transport system characteristics as well as the cerebral blood flow velocity were discovered in patients with VE. Averaged values of DCP in all examined areas were significantly different in groups with high and low hemoglobin levels (Fisher coefficient ( $F$ )=5.5;  $p=0.02$ ) and corpuscular hemoglobin levels ( $F=7.0$ ;  $p<0.01$ ). The blood flow velocity in the internal carotid artery correlated with DCP in central areas of the head ( $r=0.37$ ;  $p=0.003$ ). The values of averaged DCP (over all areas) negatively correlated with blood sedimentation rate ( $r=-0.31$ ;  $p=0.002$ ) and fibrinogen levels ( $r=-0.37$ ;  $p<0.001$ ).

**Conclusions.** Evidences of the association between DCP and the brain oxygen transport system were obtained. Higher level of hemoglobin and a higher rate of cerebral blood flow promote more intensive rates of brain oxygen consumption. Discovered correlations between the blood oxygen transport system characteristics, cerebral blood flow and brain DCP confirm the potential benefit of using the millivolt range slow brain electrical activity measurement to characterize cerebral energy metabolism in clinical and experimental setting.

**Keywords:** blood gas transport system, cerebral blood flow, Millivolt Scale of brain direct potentials, vascular encephalopathy

**For citation:** Fokin V.F., Ponomareva N.V., Medvedev R.B. et al. [Influence of the blood gas transport system on brain millivolt scale direct current potentials in patients with vascular encephalopathy]. Annals of clinical and experimental neurology. 2017; 11(4): 29–35.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.3

## Введение

Медленная электрическая активность милливольтного диапазона, или уровень постоянного потенциала (УПП) головного мозга, отличается от других видов электрической активности более тесной зависимостью от церебральных энергетических процессов. Эта связь была показана в многочисленных исследованиях на людях и животных, в основном, посвященных изучению влияния на УПП газовых смесей с разным соотношением кислорода и углекислого газа, гипервентиляции, наркоза и других видов фармакологического воздействия [1–4]. Снижение или повышение энергетического метаболизма, вызываемое разными методами, сопровождалось аналогичными колебаниями УПП. Показано, что этот вид медленной биоэлектрической активности головного мозга прямо не связан с электрической активностью нервных клеток [4]. Известно, что с участием кислорода и глюкозы протекает значительная часть процессов, обеспечивающих церебральный энергетический метаболизм. Значительная роль здесь принадлежит работе газотранспортной системы крови. Основной транспорт кислорода и углекислого газа осуществляется с помощью гемоглобина, который встроен в мембрану эритроцитов, заряженную отрицательно [5, 6]. При старении эритроцитов, а также под влиянием различных молекул, присутствующих в крови, например фибриногена, заряд мембраны снижается, появляется возможность сближения эритроцитов друг с другом с образованием скоплений. Это приводит к ухудшению транспортной функции по доставке кислорода в мозг. Повышается вязкость крови, которая также замедляет эритроцитарный транспорт [7]. У больных артериальной гипертензией с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) в большем проценте наблюдений выявлялись сладжированные эритроциты, микротромбы из форменных элементов крови, у них часто наблюдалась дестабилизация липидных фракций мембран эритроцитов [8, 9]. Эритроциты имели плоскую форму, что свидетельствовало о снижении их дыхательной поверхности и ограничении выполнения ими дыхательной функции. Газотранспортная функция зависела также и от мозговой гемодинамики [10]. Поэтому мозговой кровоток можно также рассматривать как часть системы транспорта газов крови.

При поступлении кислорода в мозг он участвует в окислительных процессах, приводящих к снижению рН мозга по сравнению с рН крови. Разница рН между артериальной и венозной кровью в норме составляет 0,05 единиц, между ликвором и кровью – почти 0,1. На границе гематоэнцефалического барьера возникает разность потенциалов, регистрируемая в виде УПП, где потенциал-образующим ионом является ион водорода. Эта гипотеза впервые была выдвинута в 1958 г. Р.Д. Чиржи и Дж.Л. Тейлером и в настоящее время получила ряд дополнительных подтверждений [1, 11]. Поскольку УПП одинаковой формы регистрируется от коры, твердой мозговой оболочки, черепа и скальпа [3], есть все основания полагать, что этот вид медленной электрической активности отражает процессы энергетического метаболизма, происходящие в головном мозге.

Количество кислорода, поступившего в мозг, в значительной мере, определяет интенсивность энергетического метаболизма. Конечные продукты церебрального окислительного процесса влияют на разность потенциалов по обе стороны гематоэнцефалического барьера. Поэтому УПП достоверно увеличивается при стрессе и коррелирует с процессами перекисного окисления липидов [1, 12]. Из-за буферных свойств крови стабильность рН крови в обычных условиях достаточно высока, поэтому основная изменчивость УПП определяется именно церебральным метаболизмом. Это создает предпосылки для оценки энергетического обмена с помощью регистрации УПП [13]. Кровоток по магистральным сосудам головы представляет собой движение в основном поверхностно негативных форменных элементов (эритроцитов), что создает разность потенциалов в кровеносных сосудах, которую также можно зарегистрировать при расположении электродов в проекциях крупных сосудов: верхнего сагитального синуса, ветвей средней мозговой артерии и т.д. [14].

**Целью** данной работы является подтверждение гипотезы о влиянии газотранспортной системы крови на формирование УПП (т.е., по существу, о связи УПП с аэробным окислением). Если такая связь подтвердится, то по распределению УПП можно будет с определенной вероятностью судить об интенсивности церебрального энергетического метаболизма, особенно в тех случаях, когда невелика доля анаэробного обмена.

## Материалы и методы

Нами обследованы 138 больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) на фоне артериальной гипертензии I–III стадий, из них 111 женщин и 27 мужчин, средний возраст пациентов –  $69,6 \pm 1,2$  лет. Контрольную группу составили 32 практически здоровых человека (20 женщин и 12 мужчин, средний возраст –  $64,7 \pm 3,4$  лет) с отсутствием кардиальной и церебральной патологий и нормальными показателями артериального давления (АД) (менее 140/90 мм рт. ст.). Диагноз ДЭ устанавливался в соответствии с классификацией сосудистых поражений головного и спинного мозга, разработанной в НИИ неврологии РАМН при наличии основного сосудистого заболевания, очаговых неврологических симптомов в сочетании с общемозговыми симптомами: головной болью, головокружением, шумом в ушах, снижением памяти, работоспособности и интеллекта. Все пациенты – правши.

Пациентам обеих групп проводилась регистрация медленной электрической активности головного мозга (уровня постоянного потенциала – УПП). УПП измеряли на 5-канальном приборе «Нейроэнергокартограф» с помощью неполяризуемых хлор-серебряных электродов. Активные электроды размещали на голове, референтный электрод – на запястье правой руки. Расположение электродов: вдоль сагиттальной линии – ниже-лобное (F), центральное (C), затылочное (O) отведения; парасагиттально – правые и левые височные отведения (Td), (Ts). Регистрация проводилась после мероприятий, направленных на элиминацию артефактов электродного и кожного происхождения. Расположение электродов соответствовало международной схеме 10–20, в круглых скобках приведены стандартные топографические обозначения.

Кроме значений УПП в отмеченных областях, нами также рассчитывался усредненный УПП (М) по указанным выше пяти отведениям [1].

С целью изучения взаимосвязи УПП с характером и скоростью кровотока по магистральным артериям головы (МАГ) проводилось их исследование с помощью цветового дуплексного сканирования (Toshiba Viamo). Оценивалась линейная скорость систолического и диастолического кровотока во внутренней сонной (ВСА) и средней мозговой артерии (СМА). Характер и величину систолической линейной скорости кровотока (ЛСК), а также индекс периферического сопротивления в артериях проводили по общепринятой методике с помощью линейного датчика с частотой 5,0–12,0 МГц.

Всем пациентам, помимо стандартных общеклинических лабораторных исследований, было проведено исследование показателей коагулограммы (фибриногена, международного нормализованного отношения и активированного частичного тромбопластинного времени) на автоматическом коагулометре ACL 9000 (Instrumentation Laboratory, США).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica-7. Вычислялись средние арифметические и их ошибки, проводился однофакторный дисперсионный и корреляционный анализы, оценивалась нормальность распределения по методу Шапиро–Уилкса.

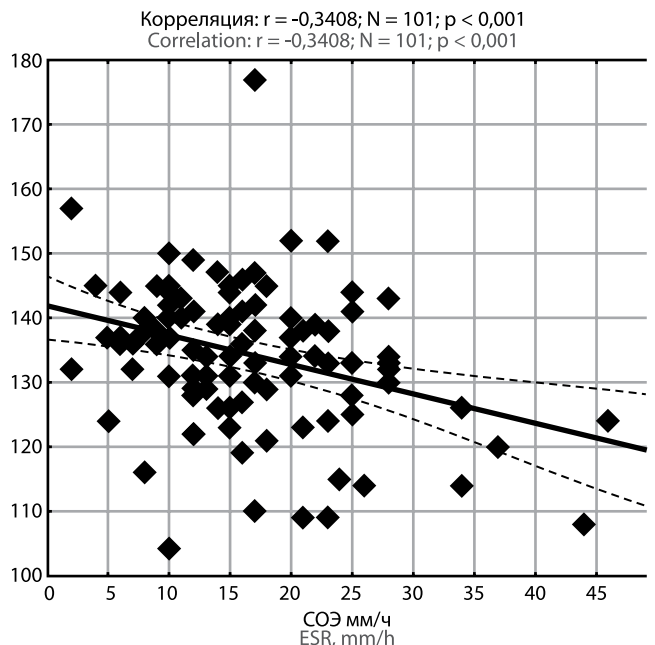
## Результаты

Уровень гемоглобина в целом по группе составил  $134,2 \pm 1,1$  (N=100) для женщин и  $148,2 \pm 2,7$  (N=27) для мужчин. В группе пациентов с ДЭ 1-й и 2-й стадий СОЭ составила  $16,5 \pm 0,8$  мм/ч (N=103) для женщин и  $11,5 \pm 1,4$  мм/ч (N=26) для мужчин. При этом у 28% женщин и 15% мужчин СОЭ была выше нормы, определяемой величиной 20 мм/ч (соответственно  $26,9 \pm 1,8$  и  $24,3 \pm 2,4$ ; N=4). Средние значения показателя МСН (*Mean Corpuscular Hemoglobin*), отражающего среднее количество гемоглобина в одном эритроците, составили  $29,8 \pm 0,2$  пг, что укладывается в границы нормы.

Данные о функциональных связях между различными частями газотранспортной системы и УПП проводилось нами в основном на выборке женщин или смешанной выборке, поскольку количество обследованных мужчин было в 3,5 раза меньше, чем женщин. Проведенный анализ не выявил гендерных различий исследованных показателей.

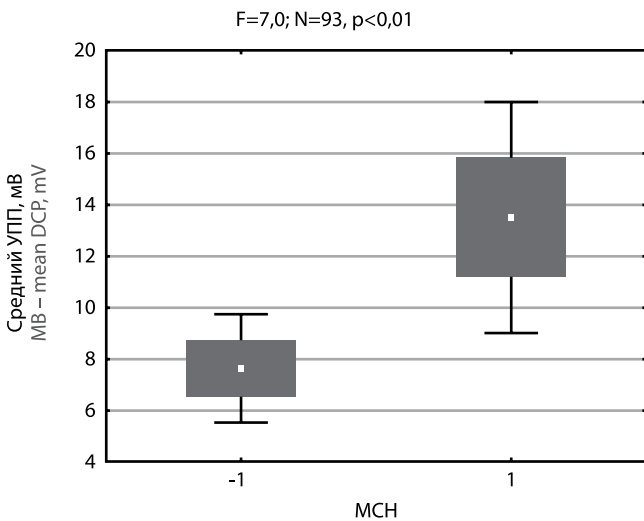
Уровень гемоглобина коррелировал с количеством эритроцитов ( $r=0,6974$ ; N=103;  $p<0,001$ ), а также с показателем МСН ( $r=0,4491$ ; N=100;  $p<0,001$ ) у женщин. Также выявлена корреляция между содержанием гемоглобина и уровнем СОЭ ( $r=-0,3408$ ; N=101;  $p<0,001$ ) у женщин (рис. 1) и у мужчин ( $r=-0,4092$ ; N=25;  $p=0,042$ ).

Для оценки влияния на УПП показателей крови (гемоглобина, показателя отношения количества гемоглобина к числу эритроцитов – МСН) пациенты были разделены на две группы – с более низким (ниже 130 г/л) и более высо-



**Рис. 1.** Корреляция между содержанием гемоглобина и СОЭ у женщин с ДЭ. Количественные характеристики корреляционной зависимости представлены вверху рисунка. По оси ординат – содержание гемоглобина, г/л

**Fig. 1.** Correlations between hemoglobin levels and ECR in women with VE. Quantitative parameters of detected correlations are presented on the top of the picture



**Рис. 2. Различия средних значений УПП при низком (-1) и высоком (1) уровнях МСН**  
F – коэффициент Фишера; N – количество испытуемых; p – уровень значимости, женщины

**Fig. 2. Differences in mean DCP values at low (-1) and high (1) MCH levels**  
F – Fisher coefficient; N – number of subjects; p – level of significance, women

ким (больше 130 г/л) уровнем гемоглобина. Средний УПП различался в этих сопоставляемых группах:  $5,6 \pm 1,7$  мВ в группе с низким гемоглобином и  $11,0 \pm 1,3$  мВ – с высоким ( $F=5,5$ ;  $N=92$ ,  $p=0,02$ ). Для затылочного отведения различия были еще больше выражены: соответственно  $6,0 \pm 1,8$  мВ и  $12,9 \pm 1,4$  мВ ( $F=8,0$ ;  $N=92$ ,  $p=0,006$ ). Также пациенты были разделены на группы с высоким и низким МСН (выше 30,5 пг на 1 эритроцит и ниже 30,5 пг на 1 эритроцит): средний УПП в этих группах составил соответственно  $7,6 \pm 1,1$  мВ и  $13,5 \pm 2,3$  мВ ( $F=7,0$ ;  $N=93$ ,  $p<0,01$ ) (рис. 2).

Из рис. 2 следует, что более высокое содержание гемоглобина, приходящееся на один эритроцит, соответствует более высоким средним значениям УПП.

**Таблица 1. Совместное влияние показателей МСН и скорости кровотока по правой ВСА на среднее значение УПП**

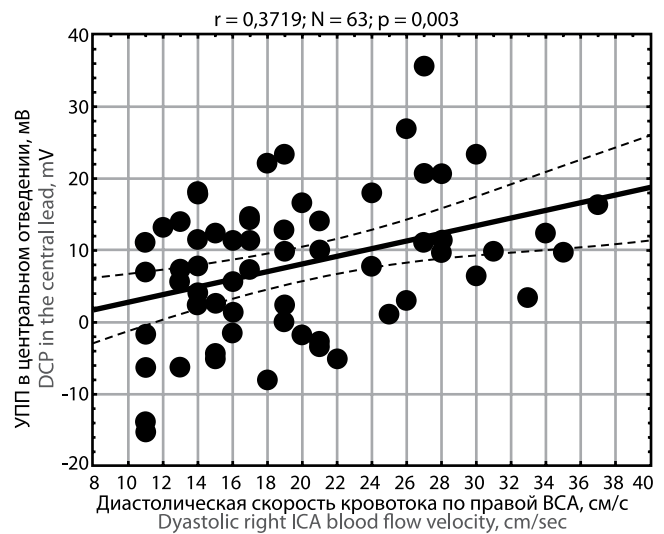
МСН	Систолическая скорость кровотока по ВСА	Условные обозначения	{1} M=3,6	{2} M=5,6	{3} M=3,9	{4} M=13,9
-1	-1	{1}		p=0,51	p=0,94	<b>p=0,004</b>
-1	1	{2}	p=0,51		p=0,94	<b>p=0,025</b>
1	-1	{3}	p=0,94	p=0,65		<b>p=0,016</b>
1	1	{4}	<b>p=0,004</b>	<b>p=0,025</b>	<b>p=0,016</b>	

Примечания: -1 и 1 – значения факторов, указывающих на характеристики МСН и ВСА ниже и выше среднего уровня; условные обозначения – условные обозначения пары факторов; M – среднее значение УПП; p – уровень значимости различий между 4-й группой и остальными группами; жирным выделены статистически достоверные различия

**Table 1. The combined influence of MCH parameters and right ICA blood flow velocity on the average DCP value**

MCH	ICA Systolic blood flow velocity	Symbols	{1} M=3.6	{2} M=5.6	{3} M=3.9	{4} M=13.9
-1	-1	{1}		p=0.51	p=0.94	<b>p=0.004</b>
-1	1	{2}	p=0.51		p=0.94	<b>p=0.025</b>
1	-1	{3}	p=0.94	p=0.65		<b>p=0.016</b>
1	1	{4}	<b>p=0.004</b>	<b>p=0.025</b>	<b>p=0.016</b>	

Notes: -1 and 1 – parameters indicating whether MCH and ICA blood flow velocity values are lower or higher than the average; symbols – symbols for pairs of factors; M – mean DCP; p – significance of differences between the 4<sup>th</sup> and other groups. Statistically significant differences are matched with bold type



**Рис. 3. Сопряженность изменений УПП в центральном отведении с диастолической скоростью мозгового кровотока в правой ВСА**

**Fig. 3. Association of central electrode DCP alterations with right ICA diastolic blood flow velocity**

Количество гемоглобина не является единственным фактором обеспечения тканей мозга кислородом. Другим немаловажным фактором является скорость доставки гемоглобина и других компонентов крови к веществу мозга. Оказалось, что скорость движения крови по МАГ влияет на УПП (рис. 3). Совместное действие двух факторов – скорости мозгового кровотока по ВСА и уровня гемоглобина – значимо влияет на величину УПП по сравнению с их действием по отдельности (табл. 1).

Из табл. 1 следует, что наибольшие средние значения УПП достигаются, когда высокое значение МСН сочетается с повышенными показателями скорости кровотока.

Нами также оценено влияние на значение УПП такого гемодинамически значимого показателя, как фибриноген крови. Его уровень в смешанной группе пациентов с ДЭ



Таблица 2. Корреляция показателей УПП с СОЭ и фибриногеном у женщин с ДЭ

Переменные		F	C	O	Td	Ts	M
<b>Фибриноген</b> <b>N=95</b>	r	-0,2064	-0,3511	-0,3204	-0,3892	-0,3333	-0,3712
	p	0,045	<0,001	0,002	<0,001	0,001	<0,001
<b>СОЭ</b> <b>N=96</b>	r	-0,2569	-0,3023	-0,2528	-0,3081	-0,2686	-0,3128
	p	0,012	0,003	0,013	0,002	0,008	0,002

Примечания: УПП в различных отведениях: F – лобное, C – центральное, O – затылочное, Td – правое височное, Ts – левое височное отведение. M – средний УПП по пяти отведениям; r – коэффициент корреляции; p – уровень значимости, N – количество обследованных женщин больных ДЭ

Table 2. Correlation of DC potentials with ESR and fibrinogen in women with VE

Variables		F	C	O	Td	Ts	M
<b>Fibrinogen</b> <b>N=95</b>	r	-0.2064	-0.3511	-0.3204	-0.3892	-0.3333	-0.3712
	p	0.045	<0.001	0.002	<0.001	0.001	<0.001
<b>ESR</b> <b>N=96</b>	r	-0.2569	-0.3023	-0.2528	-0.3081	-0.2686	-0.3128
	p	0.012	0.003	0.013	0.002	0.008	0.002

Notes: DCP in different electrodes: F – frontal, C – central, O – occipital, Td – right temporal, Ts – left temporal. M – mean DCP for 5 electrodes; r – correlation coefficient; p – level of significance, N – number of women with VE examined

составил  $3,8 \pm 0,1$  г/л (N=125). У мужчин и женщин в обследованных группах различий по содержанию фибриногена в крови выявлено не было. При этом у 38% обследованных пациентов количество фибриногена превышает верхнюю границу нормы (4,0 г/л), а корреляция уровня фибриногена и СОЭ с УПП оказалась статистически значимой у женщин с ДЭ (табл. 2).

Как видно из табл. 2, чем выше уровень фибриногена и СОЭ, тем ниже оказались значения УПП в монополярных отведениях.

## Обсуждение

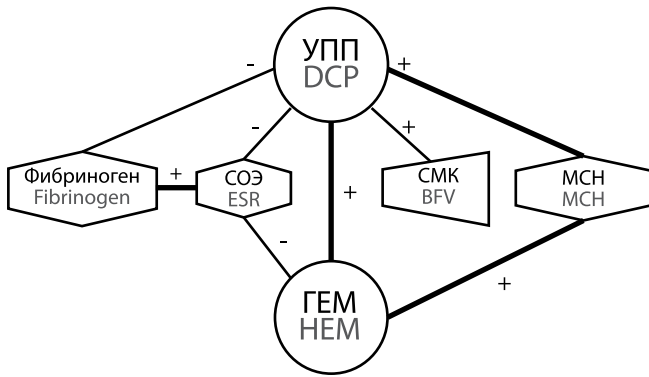
Важной функцией клеточной и гуморальной кооперации в крови является поддержание необходимого для адаптации уровня энергетического обмена мозга. У больных со всеми формами цереброваскулярных заболеваний отмечено снижение деформируемости эритроцитов и изменение пластичности мембран эритроцитов, что предполагает снижение их способности переносить кислород и другие газы [5, 15, 16]. Тем не менее в среднем у больных на ранних стадиях ДЭ газотранспортная система функционирует относительно успешно. Уровень общего гемоглобина, а также МСН, являются факторами, необходимыми для энергетического обмена. Эти показатели у данной категории пациентов близки к показателям возрастной нормы. Вероятно, что в дополнение к указанным параметрам необходимо оценивать способность нервной ткани использовать полученный кислород. Косвенно об этом свидетельствует статистически значимая сопряженность УПП с уровнем гемоглобина, МСН и скоростью кровотока по ВСА, поскольку амплитуда УПП пропорциональна интенсивности энергетического обмена. Понятно, что в сложившейся у больных ДЭ клеточно-гуморальной кооперации есть факторы, способствующие или затрудняющие быструю доставку кислорода к нейронам. Эти факторы прямо или косвенно взаимодействуют с гемоглобином. Например, в нашем случае обнаружена негативная корреляция между содержанием гемоглобина и СОЭ. Это вполне объяснимо, поскольку высокая СОЭ сопряжена с нарушением коллоидной стабильности крови. Также известна следующая закономерность: чем больше нарушение коллоидного состава плазмы крови, тем больше по размеру и массе агре-

гаты эритроцитов, которые быстрее оседают и интенсивнее уплотняются в стеклянном капилляре, увеличивая значение СОЭ. Наоборот, невысокий показатель СОЭ указывает на образование небольших агрегатов и на не столь выраженное нарушение коллоидной стабильности крови.

Поскольку коллоидную среду крови составляют жидкость и растворенные в ней белки, то очевидно, что коллоидная стабильность обеспечивается нормальным их количественным содержанием и соотношением друг с другом. За редким исключением имеет место стандартная ситуация: увеличение уровня фибриногена, гамма-глобулинов, альфа<sub>2</sub>-глобулинов, появление С-реактивного белка. И как противовес этому – в различной мере выраженное снижение содержания альбуминов и гемоглобина. Основным фактором, влияющим на образование «монетных столбиков» при оседании эритроцитов, является белковый состав плазмы крови. Острофазные белки, адсорбируясь на поверхности эритроцитов, снижают их заряд и отталкивание эритроцитов друг от друга, способствуя образованию «монетных столбиков» и ускоренному оседанию эритроцитов. Повышение уровня белков острой фазы, таких как фибриноген, С-реактивный белок, гаптоглобин и др., приводит к повышению СОЭ. К ускорению СОЭ закономерно приводит снижение содержания эритроцитов в крови и, напротив, повышение их содержания замедляет скорость седиментации [5, 6, 17].

На фоне высокой СОЭ наблюдается агрегация эритроцитов и других клеток крови, что способствует замедлению кровотока, при этом агрегированные эритроциты переносят меньшее количество кислорода [17]. Поэтому СОЭ связана отрицательной корреляцией с гемоглобином и УПП. Сопряженные отношения между гемоглобином и УПП возможны в случае, когда оба показателя вовлечены в один и тот же процесс; действительно, именно с помощью гемоглобина происходит доставка кислорода в мозг, а УПП отражает процесс его утилизации.

Фибриноген прямо не влияет на количество гемоглобина, но уменьшает так называемую электрофоретическую подвижность, что приводит и к затруднениям в транспорте эритроцитов через капилляры [7]. Данные соотношения показаны на рис. 4.



**Рис. 4. Взаимосвязь газотранспортной системы крови с УПП**

Гем – гемоглобин, МСН – показатель отношения количества гемоглобина к числу эритроцитов, СМК – скорость мозгового кровотока по магистральным артериям головы, + (плюс, толстые линии) – положительная сопряженность, – (минус, тонкие линии) – негативная сопряженность, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СМК – скорость мозгового кровотока

**Fig. 4. Association of blood gas transport system parameters with brain DC potentials**

Hem – hemoglobin, MCH – mean corpuscular hemoglobin, BFV – blood flow velocity in brachiocephal arteries, + (plus, bold lines) – positive correlation, – (minus, thin lines) – negative correlation, ESR – erythrocyte sedimentation rate

Фибриноген, один из доменов которого обладает положительным электрическим зарядом, накапливаясь в крови, может воздействовать на электрический потенциал эритроцитов, уменьшать его величину и соответственно уменьшать действие электрических сил отталкивания между эритроцитами, способствуя при этом созданию межэритроцитарных мостиков и увеличивая вязкость крови. Кроме того, высокий уровень фибриногена также увеличивает толщину мембран эритроцитов, адсорбируясь на них и снижая отрицательный поверхностных заряд клеток посредством экранирования [7, 18]. Было показано, что фибриноген с высокой достоверностью коррелирует

## Список литературы

1. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга. М.: «Антидор», 2003, 268 с.
2. Фокин В.Ф. Пономарева Н.В. Технология исследования церебральной асимметрии. В кн.: Неврология XXI века. Руководство для врачей. Современные исследовательские технологии в неврологии. (Ред.: М.А. Пирадов, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танашян). М.: АТМО. 2015; 3(10): 350–375.
3. Lehmenkühler A., Richter F., Pöppelmann T. Hypoxia and hypercapnia induced DC potential shifts in rat at the scalp and the skull are opposite in polarity to those at the cerebral cortex. *Neuroscience Letters*. 1999; 270(2): 67–70. PMID: 10462099.
4. Voipio J., Tallgren P., Heinonen E, et al. Millivolt-Scale DC Shifts in the Human Scalp EEG: Evidence for a Nonneuronal Generator. *Journal of Neurophysiology*. 2003; 89(4): 2208–2214. DOI: 10.1152/jn.00915.2002 PMID: 12612037.
5. Васильева Е.М. Биохимические особенности эритроцита. Влияние патологии (обзор литературы). *Биомедицинская химия*. 2005; 51(2): 118–126.
6. Berg J.M., Tymoczko J.L., Stryer L. *Biochemistry: a short course*. Ed.: W.H. Freeman. 2010; 720 p.
7. Кручинина М.В., Курилович С.А., Воевода М.И. и др. Хронический вирусный гепатит В: взаимосвязь электрических и вязкоупругих характеристик эритроцитов с вирусной активностью. *Архив внутренней медицины* 2014; 4(18): 64–71.
8. Танашян М.М. Гемостаз, гемореология и атромбогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007; 1(2): 27–33.
9. Танашян М.М., Максимова М.Ю., Домашенко М.А. Дисциркуляторная энцефалопатия. Путеводитель врачей назначений. *Терапевтический справочник*. 2015; 2: 1–25.

с СОЭ, и эти два показателя также значимо негативно влияют на УПП. Объединение эритроцитов и увеличение выраженности факторов, способствующих повышению вязкости крови, приводит к снижению УПП. Кроме того, к клеточным и гуморальным составляющим крови можно добавить фактор циркуляции. Понятно, что при высокой скорости циркуляции доставка кислорода к нервным клеткам протекает более успешно, что сопровождается соответствующими изменениями УПП. В настоящее время дискутируется вопрос о связи между циркуляцией крови и гемоглобином. Дело в том, что уровень гемоглобина в крови влияет на процесс образования NO, одного из основных факторов дилатации сосудов [19]. Возможно, что этот фактор также принимает участие в реализации тех корреляционных отношений, которые были обнаружены в данном исследовании.

Таким образом, в настоящей работе получены доказательства связи медленных электрических потенциалов милливольтового диапазона (УПП) с доставкой кислорода в мозг. Большие значения УПП ассоциировались с более высоким уровнем гемоглобина и МСН, низкой СОЭ, низким уровнем фибриногена, а также более высокой скоростью кровотока по ВСА. Предполагается, что повышенный уровень гемоглобина и МСН, сопровождающийся большими значениями УПП, означает и более интенсивную утилизацию кислорода клетками мозга. Интенсивный энергетический обмен в мозге увеличивает разность концентраций кислых продуктов по обе стороны гематоэнцефалического барьера, что ассоциируется с более высоким УПП. Исследованная связь между газотранспортной системой крови и УПП открывает принципиальную возможность использования медленной электрической активности милливольтового диапазона в практике – как показателя энергетического обмена и, косвенно, активности нервных клеток.

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

## References

1. Fokin V.F., Ponomareva N.V. *Energeticheskaya fiziologiya mozga*. [Energy physiology of the brain]. Moscow: "Antidoron". 2003; 268 p. (in Russ.).
2. Fokin V.F., Ponomareva N.V. Technology of cerebral asymmetry investigation. In: [Neurology of the XXI century. Diagnostic therapeutic and research technologies. A guide for physicians. Modern research techniques in neuroscience] Eds.: M.A. Piradov, S.N. Illarioshkin, M.M. Tanashyan. M.: ATMO. 2015; 3(10): 350–375. (in Russ.).
3. Lehmenkühler A., Richter F., Pöppelmann T. Hypoxia and hypercapnia induced DC potential shifts in rat at the scalp and the skull are opposite in polarity to those at the cerebral cortex. *Neuroscience Letters*. 1999; 270(2): 67–70. PMID: 10462099.
4. Voipio J., Tallgren P., Heinonen E. et al. Millivolt-Scale DC Shifts in the Human Scalp EEG: Evidence for a Nonneuronal Generator. *Journal of Neurophysiology*. 2003; 89(4): 2208–2214. DOI: 10.1152/jn.00915.2002 PMID: 12612037.
5. Vasil'eva E.M. [Biochemical characteristics of the erythrocyte. The influence of pathology]. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2005; 51(2): 118–126. (in Russ.).
6. Berg J.M., Tymoczko J.L., Stryer L. *Biochemistry: a short course*. Ed.: W.H. Freeman. 2010; 720 p.
7. Kruchinina M. V., Kurilovich S. A., Voevoda M. I et al. [Chronic viral hepatitis: interaction of electric and viscoelastic characteristics of erythrocytes with viral activity]. *Arkhiv vnutrenney meditsiny* 2014; 4(18): 64–71. (in Russ.).
8. Tanashyan M.M. [Hemostasis, hemorheology and non-thrombogenic activity of the vascular wall in angioneurology]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2007; 1(2): 27–33. (in Russ.).
9. Tanashyan M.M., Maksimov Y.M., Domashenko M.A. *Distirkulyatornaya entsefalopatiya. Putevoditel' vrachebnikh naznacheniy. Terapevticheskiy spravochnik*. [Vascular encephalopathy. Guide for treatment protocols. Therapeutic Handbook]. 2015; 2: 1–25. (in Russ.).

10. Макогон А. В., Андришина И.В. Пиковая систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии как предиктор анемии плода. История развития и современное состояние диагностического метода. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2012; 1: 83–94.
11. Abbott N.J., Patabendige A.A.K., Dolman D.E. et al. Structure and function of the blood–brain barrier. *Neurobiology of Disease*. 2010; 37: 13–25. PMID: 19664713 DOI: 10.1016/j.nbd.2009.07.030.
12. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Орлов О.Н. и др. Связь электрических реакций головного мозга с процессами перекисного окисления липидов при патологическом старении. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1989; 54(6): 682–684.
13. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Интенсивность церебрального энергетического обмена: возможности его оценки электрофизиологическим методом. Вестник РАМН. 2001; 8: 38–3.
14. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Кунцевич Г.И. Электрофизиологические корреляты скорости движения крови по средней мозговой артерии здорового человека. Вестник РАМН. 2013; 10: 57–60.
15. Сулина З.А., Иллариошкин С.Н., Пирадов М.А. Неврология и нейронауки – прогноз развития. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007; 1(1): 5–9.
16. Терентьев В.П., Соболева С.Я., Сергиенко А.И. Морфофункциональные особенности эритроцитов у больных артериальной гипертензией, осложненной цереброваскулярной патологией. *Фундаментальные исследования* 2007; 12 (1): 184.
17. van den Broek N.R., Letsky E.A. Pregnancy and the erythrocyte sedimentation rate. *BJOG*. 2001; 1(108): 1164–1167. PMID: 11762656.
18. Schlimp Ch.J., Voelckel W., Inaba K. et al. Estimation of plasma fibrinogen levels based on hemoglobin, base excess and Injury Severity Score upon emergency room admission. *Critical Care* 2013; 17: R137. PMID: 23849249 DOI: 10.1186/cc12816.
19. Gladwin M.T., Crawford J.H., Patel R.P. The biochemistry of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin: Role in blood flow regulation. *Free Radical Biology & Medicine* 2004; 36(6): 707–717. PMID: 14990351 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2003.11.032.
10. Makogon A.V., Andryushina I.V. [Peak systolic blood flow velocity in the middle cerebral artery as a predictor of anemia in the fetus. The history of the development and current state of the diagnostic method]. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2012; 1: 83–94. (in Russ.).
11. Abbott N.J., Patabendige A.A.K., Dolman D.E.M., Yusof S.R., Begley D.J. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiology of Disease*. 2010; 37: 13–25. PMID: 19664713 DOI: 10.1016/j.nbd.2009.07.030.
12. Fokin V.F., Ponomareva N.V., Orlov O.N. et al. [Connection of the electrical reactions of the brain with the processes of lipid peroxidation in pathological aging]. *Bulletin exp. Biol.Med.* 1989; 54(6): 682–684. (in Russ.).
13. Fokin V. F., Ponomareva N.V. [Cerebral energy metabolism intensity: electrophysiological method of evaluation]. *Vestnik RAMN*. 2001; 8: 38–43. (in Russ.).
14. Fokin V.F., Ponomareva N.V., Kuntsevich G.I. [Electrophysiological correlates of blood flow velocity in the middle cerebral artery of a healthy person]. *Vestnik RAMN*. 2013; 10: 57–60. (in Russ.).
15. Suslina Z.A., Illarioshkin S.N., Piradov M.A. [Neurology and neuroscience development forecast]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2007; 1(1): 5–9. (in Russ.).
16. Terent'ev P.V., Soboleva S.Y., Sergienko I.A. [Morphofunctional characteristics of erythrocytes in patients with arterial hypertension complicated by cerebrovascular pathology]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2007; 12 (1): 184. (in Russ.).
17. van den Broek N.R., Letsky E.A. Pregnancy and the erythrocyte sedimentation rate. *BJOG*. 2001; 1(108): 1164–1167. PMID: 11762656.
18. Schlimp Ch.J., Voelckel W., Inaba K et al. Estimation of plasma fibrinogen levels based on hemoglobin, base excess and Injury Severity Score upon emergency room admission. *Critical Care*. 2013; 17: R137. PMID: 23849249 DOI: 10.1186/cc12816.
19. Gladwin M.T., Crawford J.H., Patel R.P. The biochemistry of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin: Role in blood flow regulation. *Free Radical Biology & Medicine*. 2004; 36(6): 707–717. PMID: 14990351 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2003.11.032.

**Информация об авторах:** Фокин Виталий Федорович – д.б.н., проф., рук. лаборатории возрастной физиологии мозга отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН. 125367 Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. E-mail: fvfv@mail.ru;  
 Пономарева Н.В. – д.м.н., в.н.с., рук. группы генетико-физиологических механизмов старения мозга лаборатории возрастной физиологии мозга отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
 Медведев Р.Б. – к.м.н., н.с. 1-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
 Танащян М.М. – д.м.н., проф., заместитель директора по научной работе, рук. 1-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
 Шабалина А.А. – к.м.н., рук. лаб. гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой) ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Vitaliy F. Fokin, D.Sci. (Biol.), prof., head of the laboratory of age-related brain physiology, Brain Research Department, Research Center of Neurology, Russia, Moscow 125367 Moscow, Volokolamskoe sh., 80, e-mail fvfv@mail.ru;  
 Nataliya V. Ponomareva, D.Sci. (Med.), Senior Researcher, laboratory of age physiology of the brain, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
 Roman B. Medvedev, PhD, Researcher, 1 neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
 Marine M. Tanashyan, PhD, prof., deputy director for scientific work, head of the 1 neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
 Alla A. Shabalina, PhD, head of the Laboratory of Hemorheology, Hemostasis and Pharmacokinetics, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

# Ламинопластика и корпорэктомия в лечении спондилогенной шейной миелопатии

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

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

**Введение.** Спондилогенная шейная миелопатия (СШМ) – инвалидизирующая форма проявления протяженных шейных стенозов, характеризующаяся грубыми неврологическими расстройствами. Декомпрессивные вмешательства способствуют значительному регрессу симптомов, а в ряде случаев позволяют добиться полного клинического восстановления.

**Цель исследования.** Оценить возможности и выработать тактику хирургического вмешательства методом ламинопластики у больных с протяженными спондилогенными шейными стенозами, осложненными миелопатией.

**Материал и методы.** В клиническое исследование хирургического лечения СШМ было включено 56 пациентов. Ламинопластика выполнена 34 пациентам (средний возраст  $59,4 \pm 12,8$  лет, соотношение женщин и мужчин – 9:25), из них 28 пациентов имели 3 уровня компрессии, у 4 пациентов было 4 уровня стеноза и у 2 больных компрессионное воздействие было на протяжении 5 уровней. Метод корпорэктомии использовался в лечении 22 пациентов, составивших группу сравнения (средний возраст  $43,8 \pm 16,4$  лет, соотношение женщин и мужчин – 7:15). Частота сопутствующей соматической патологии и исходная тяжесть ее у пациентов обеих подгрупп были сопоставимыми.

**Результаты.** В ходе работы были определены показания к выполнению ламинопластики. К ним относятся: клиническая картина спондилогенной миелопатии, три и более уровней компрессии, сохранение лордоза, отсутствие признаков сегментарной нестабильности, невозможность выполнения передней декомпрессии, возраст старше 55 лет. Противопоказаниями к данной операции могут считаться признаки сегментарной нестабильности, кифотическая деформация, психическое заболевание в анамнезе и др. Оценены ранние и отдаленные (>3 лет) клинические результаты (динамика пирамидной симптоматики и расстройств чувствительности), а также рентгенологические и нейровизуализационные послеоперационные показатели (ширина позвоночного канала, сохранность лордоза и др.).

**Заключение.** Ламинопластика, обладая рядом преимуществ, является методом выбора в лечении протяженного спондилогенного шейного стеноза. Правильный подбор пациентов с учетом клинических проявлений, оценки протяженности стеноза, данных неврологического осмотра и нейровизуализации позволяет достичь отличных результатов. Оперативное вмешательство оптимально для старшей возрастной группы (>55–60 лет).

**Ключевые слова:** шейная миелопатия, ламинопластика, корпорэктомия, стеноз шейного отдела позвоночника.

**Для цитирования:** Гуща А.О., Древаль М.Д., Арестов С.О. и др. Ламинопластика и корпорэктомия в лечении спондилогенной шейной миелопатии. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2017; 11(4): 36–44.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.4

## Laminoplasty and corporectomy in the treatment of cervical spondylotic myelopathy

Maksim D. Dreval', Sergey O. Arestov, David V. Petrosyan, Aleksey A. Kashcheev,  
Andrey V. Vershinin, Ekaterina N. Poltorako, Artem O. Gushcha

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

**Introduction.** Cervical spondylotic myelopathy (CSM) is a disabling manifestation of extended cervical stenosis characterized by pronounced neurological dysfunction. Decompressive interventions contribute to significant regression of symptoms and, in some cases, complete recovery can be achieved.

**Objective.** To explore the potential of laminoplasty in patients with extended cervical spondylotic stenoses complicated by myelopathy, and to develop approaches for surgical intervention in these patients.

**Material and methods.** 56 patients were included in the study. Laminoplasty was performed in 34 patients (average age,  $59.4 \pm 12.8$  years, women/men ratio, 9:25); 28 patients had compression on 3 levels of, 4 patients had compression on 4 levels and 2 patients had compression over 5 levels. Corporectomy was performed in 22 patients who made up the comparison group (average age,  $43.8 \pm 16.4$  years, women/men ratio, 7:15). The frequency and initial severity of concomitant non-neurological disorders in both groups were comparable.

**Results:** Indications for laminoplasty were determined. They include: symptoms of spondylotic myelopathy, three or more levels of compression, preservation of lordosis, absence of segmental instability signs, inability to perform anterior decompression, and age over 55 years. The presence of segmental instability signs, kyphotic deformation and history of mental disorders may be considered as contraindications for this surgery. Early and late (>3 years) clinical outcomes (evolution of pyramidal and sensory symptoms) and X-ray and neuroimaging postoperative parameters (spine canal width, preservation of lordosis, etc.) were evaluated.

**Conclusions:** Due to a number of advantages, laminoplasty is the treatment of choice for extended cervical spondylotic stenosis. Adequate selection of patients based on the evaluation of clinical symptoms, extension of stenosis, neurological signs and neuroimaging features make possible to achieve excellent results. This type of surgery is preferable for elderly patients (>55–60 years).

**Keywords:** *cervical myelopathy, laminoplasty, corporectomy, cervical spine stenosis.*

**For citation:** Dreval' M.D., Arestov S.O., Petrosyan D.V. et al. [Laminoplasty and corporectomy in the treatment of cervical spondylotic myelopathy]. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2017; 11(4): 36–44.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.4

## Введение

Проблема лечения дегенеративных заболеваний позвоночника в настоящее время чрезвычайно актуальна. Данная патология имеет множество клинических проявлений и форм; помимо этого, в настоящее время прослеживается тенденция к ее «омоложению». Различные проявления дегенеративно-дистрофического процесса затрагивают трудоспособную популяцию в возрасте 25–45 лет. Считается, что около 30% населения развитых стран испытывают дискомфорт в области спины, а порядка 70% вынуждены хоть раз обратиться за помощью к неврологу [1]. По данным Р.Г. Уоткинса, чаще всего поражается поясничный отдел позвоночника (62%), несколько реже проблемы возникают на уровне шейного отдела (36%), дегенеративная патология грудного отдела позвоночника встречается реже остальных (2%) [2].

Несмотря на большую частоту выявления дегенеративного процесса в шейном отделе позвоночника, до сих пор остается довольно много вопросов по выбору тактики лечения [3–5]. Основным вопросом тактики хирургического лечения при одноуровневом поражении обычно является выбор того или иного имплантирующего устройства, за исключением латеральных грыж межпозвонковых дисков, устраняемых посредством передней уноктофораминотомии или эндоскопической интерламинотомии. Существенно больше вопросов возникает при необходимости лечения протяженного шейного стеноза, осложненного спондилогенной цервикальной миелопатией. Большинство людей старше 55 лет имеют рентгенологические признаки стеноза позвоночного канала на шейном уровне и треть из них – соответствующие клинико-неврологические проявления [3]. С учетом того, что данное заболевание носит прогрессирующий характер с периодами ремиссии, а иногда и с улучшениями, вопрос выполнения операции зачастую откладывается до формирования стойкого неврологического дефицита. Проанализировав клиническое течение заболевания у 120 больных миелопатией, Е. Clarke и Р.К. Robinson отметили у 50% пациентов стабильное состояние без грубого прогрессирования, 25% больных имели прогрессирующее течение с периодами ремиссии, у 20% неврологический синдром формировался без стадии ремиссии и у 5% пациентов отмечалось быстрое нарастание неврологических нарушений [6]. Еще в 1963 г. F. Lees и J.W. Turner в своем исследовании показали, что лица, страдающие компрессионным воздействием на спинной мозг 10 и более лет, в большинстве случаев становятся инвалидами [7].

При выборе метода хирургического вмешательства по поводу протяженного шейного стеноза хирурги руководствуются следующими требованиями: максимальная декомпрессия спинного мозга и корешков с максимальным сохранением или восстановлением опороспособности позвоночного столба, минимизация послеоперационных осложнений и снижение сроков госпитализации [8–11].

В настоящее время существуют несколько методов хирургического лечения данной патологии, основные из них выполняются из переднего и заднего доступов. Несмотря на большую популярность среди нейрохирургов и ортопедов, передние хирургические доступы имеют ряд отрицательных сторон (повреждение гортанного нерва и пищевода, формирование псевдоартроза, болезнь смежных уровней и др.) [12, 13]. Самым старым методом лечения дегенеративно-дистрофических поражений шейного отдела позвоночника можно признать ламинэктомию, которая первоначально использовалась для лечения шейного стеноза. К середине 1980-х гг. появились критические статьи, в которых описывались негативные стороны ламинэктомии – аксиальные боли, формирование кифотической деформации и др. [10, 14–16].

Одним из вмешательств, выполняемых из заднего доступа, является ламинопластика, использующаяся для декомпрессии спинного мозга, вызванной шейным спондилезом, оссификацией задней продольной связки, грыжей межпозвонкового диска, первично узким позвоночным каналом или комбинацией вышперечисленных факторов. Впервые цервикальную ламинопластику в 1973 г. описал М. Оуама [17]. С тех пор первичное вмешательство претерпело немало изменений. Известно порядка двадцати различных модификаций ламинопластики. С момента своего появления ламинопластика активно внедрялась и заняла свою нишу в хирургическом лечении спондилогенной шейной миелопатии (СШМ), однако у отечественных хирургов данное вмешательство не получило должного внимания. Между тем использование ламинопластики в спинальной нейрохирургии при дегенеративных заболеваниях позвоночника является весьма перспективным направлением. Освоение и популяризация методик ламинопластики, активное их внедрение в практику лечения шейных стенозов позволило существенно повысить эффективность и снизить травматичность операций при данной патологии [9–12, 14].

**Цель исследования** – оценить возможности и выработать тактику хирургического вмешательства методом ламинопластики у больных с протяженными спондилогенными шейными стенозами, осложненными миелопатией.

## Материалы и методы

### *Характеристика пациентов.*

### *Методики клинико-инструментальной оценки их состояния*

В исследование было включено 56 пациентов с СШМ. Метод ламинопластики был выполнен 34 пациентам, которые были оперированы за период с конца 2011 г. по 2015 г. включительно. Средний возраст составил  $59,4 \pm 12,8$  лет, соотношение женщин и мужчин – 9:25. Из них 28 пациентов имели 3 уровня компрессии, у 4 пациентов было 4 уровня стеноза и у 2 больных компрессионное воздействие отмечено на протяжении 5 уровней. Метод корпорэктомии использовался в лечении 22 пациентов, составивших группу



Таблица 1. Клиническая картина спондилогенной шейной миелопатии

Симптоматика	Ламинопластика (n=34)		Корпорэктомия (n=22)	
	n	%	n	%
Верхний парапарез	11	31,9	8	36
Тетрапарез	17	49,3	13	59
Чувствительные нарушения	24	70,5	18	81
Тазовые нарушения	2	5,8	1	4,5
Рефлекторные нарушения	29	84,1	21	94,5
Изменения походки	17	49,3	11	49,5
Атрофии мышц	20	58,0	16	72
Комбинация клинических проявлений	34	100	22	100

Table 1. Clinical presentations of cervical spondylotic myelopathy

Symptoms	Laminoplasty (n=34)		Corpectomy (n=22)	
	n	%	n	%
Upper paraparesis	11	31.9	8	36
Tetraparesis	17	49.3	13	59
Sensory disorders	24	70.5	18	81
Bowel and bladder disorders	2	5.8	1	4.5
Reflex abnormalities	29	84.1	21	94.5
Gait disorders	17	49.3	11	49.5
Muscle atrophy	20	58.0	16	72
Combination of clinical symptoms	34	100	22	100

сравнения; операция выполнена в период с 2010 по 2011 г., средний возраст больных – 43,8±16,4 лет, соотношение женщин и мужчин – 7:15. Частота сопутствующей соматической патологии и исходная ее тяжесть у пациентов обеих подгрупп были сопоставимы (p>0,05). Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Сбор жалоб и анамнеза, а также неврологический осмотр проводился независимо двумя специалистами – нейрохирургом и неврологом. Оценка клинического состояния пациентов осуществлялась при помощи шкал и опросников:

1. Модифицированная шкала Японской ортопедической ассоциации (JOA score).
2. Шкала шейной миелопатии по Nurick (Nurick grade).
3. Шкала оценки проприоцептивной чувствительности (Doita, Sakai) [18].
4. Визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ) в послеоперационном периоде.

В качестве основного инструментального метода обследования больных нами применялась МРТ (индукция магнитного поля не менее 1,5 Тл). При необходимости применялись нейрофизиологические методы исследования (соматосенсорные вызванные потенциалы – ССВП, транскраниальная магнитная стимуляция – ТМС).

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН. Перед включением в исследование пациенты подписывали информированное согласие.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы PASW Statistics 18. Уровень значимости (p) принимали равным 0,05 при всех сравнениях.

### Хирургическая техника, этапы операции

Все операции выполнялись под эндотрахеальным наркозом.

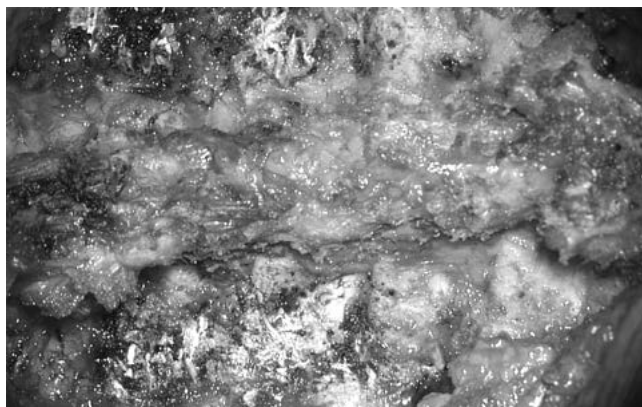
Начальные этапы операции показаны на рис. 1. Следует подчеркнуть важность кожного разреза и субпериостальной диссекции (скелетирования, рис. 1В, С), которые необходимо осуществлять строго по средней линии; таким образом максимально сохраняются мышцы, что минимизирует кровопотерю и в дальнейшем уменьшает аксиальную боль в шее.

Следующий этап заключался в выполнении двусторонней фораминотомии на уровне С4–С5. Фораминотомия является дополнением к основному этапу и служит профилактикой пареза мышц, иннервируемых С5-корешками. В латеральной части дужек С4–С5 выполняется минимальная резекция кости с последующей флавэктомией и визуализацией места отхождения корешка С5. Резекция дугоотростчатого сустава должна выполняться менее чем на 25%. Визуализация муфты корешка и его ревизия крючковым инструментом возможны при резекции сустава менее 20%. Такой декомпрессии нервного корешка в нашем исследовании хватило для получения хорошего результата (рис. 2).

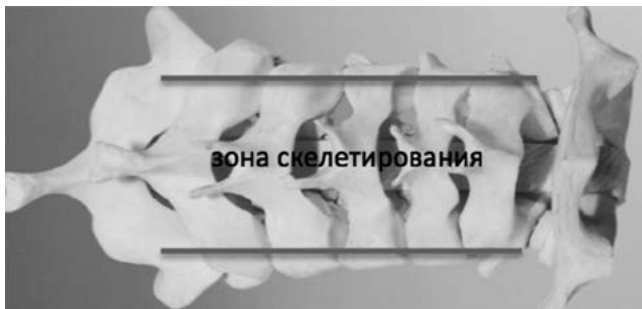
Очередной этап операции заключается в пропиливании дуг позвонков. Данная манипуляция с последующим подъемом заднего опорного комплекса является самой ответственной в связи с максимальным риском повреждения твердой мозговой оболочки (ТМО), мобилизацией дурального мешка, возможным кровотечением из спазмированных латеральных вен и др. Предоперационное моделирование предполагает определение стороны сквозного и частичного пропилов дужек позвонков. Основным ориентиром служит максимальная сторона клинической картины и сторона



A



B



C

**Рис. 1. Начальные этапы операции**

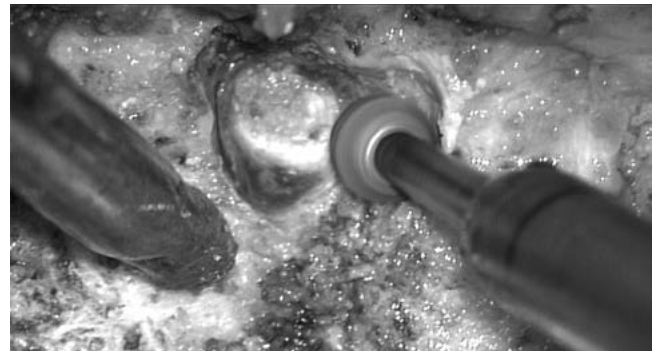
A – разрез кожи по средней, бескровной линии; В – этап скелетирования закончен, полностью визуализированы медиальные края дужек позвонков и латеральные части дугоотростчатых суставов; С – зона скелетирования дугоотростчатых суставов

**Fig. 1. Initial stages of surgery**

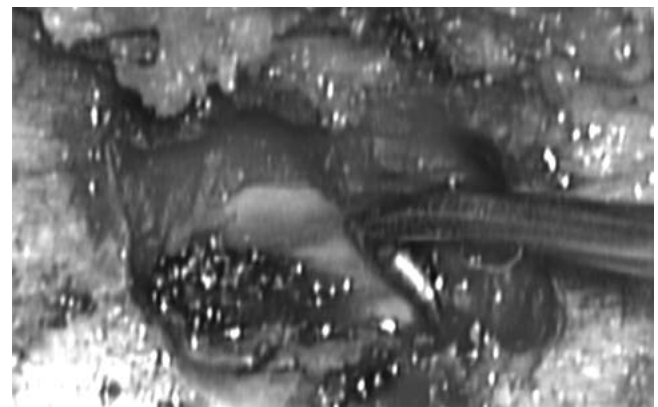
A – skin incision along the middle, bloodless line; B – the skeletalization stage is completed, medial edges of the vertebral arches and lateral parts of the arcuate joints are fully visualized; C – zone of skeletalization of arcuate joints

максимальной компрессии – как правило, одно соответствует другому. В случаях несоответствия семиотики и данных МРТ и КТ выполняется сквозной пропил на стороне более выраженной симптоматики, а на стороне стеноза дополнительно осуществляется одно- или многоуровневая фораминотомия (рис. 3). В случае равноценной клинической картины ориентировались на данные МРТ и КТ.

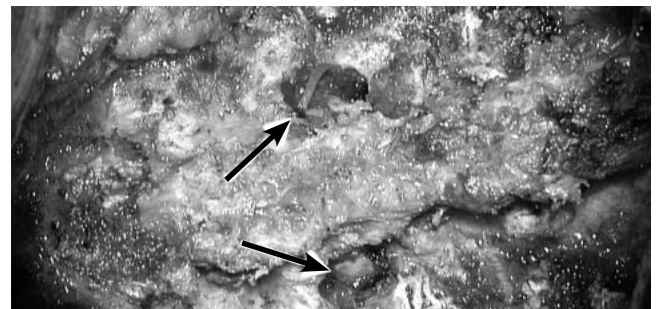
Двустороннее пропиливание позволяет беспрепятственно поднять дужки и увеличить угол до 30 и более градусов. За остистые отростки проверяется мобильность комплекса;



A



B



C



D

**Рис. 2. Этап фораминотомии**

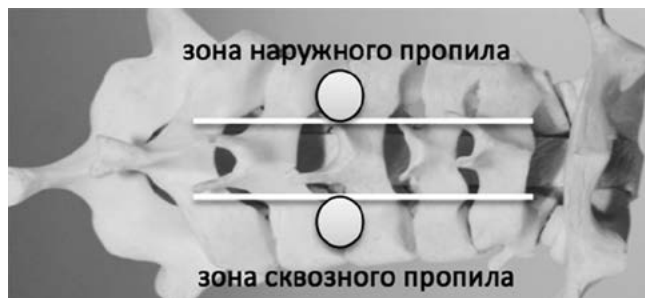
A – использование бора с алмазной насадкой; В – фораминотомия выполнена с помощью крючка, ревизуется ход корешка; С – этап двусторонней фораминотомии выполнен; D – зона фораминальной декомпрессии

**Fig. 2. Foraminotomy**

A – use of boron with a diamond nozzle; B – foraminotomy is carried out using a hook, the root is explored; C – bilateral foraminotomy is performed; D – zone of foraminal decompression



A



B

**Рис. 3. Этап пропиливания дужек позвонков**

A – пропиливание дужек позвонков на уровне стеноза; B – схема пропиливания дужек позвонка

**Fig. 3. Vertebral arches sawing**

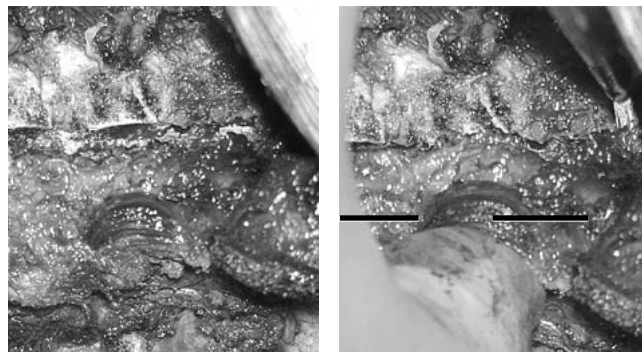
A – cutting of the vertebral arches at the level of stenosis; B – the plan of vertebral arches sawing

как правило, в местах, где дужка не резецирована полностью, пальпаторно чувствуется препятствие, чаще это происходит в области «черепичного» наложения суставов. После выполнения перфорации кости в просвет пропила необходимо уложить гемостатическую марлю.

Этап поднятия или приведения дужек в положение фиксации чрезвычайно важен по причине повышенного риска повреждения ТМО. Очень важно при поднятии заднего опорного комплекса не допустить перелома внутреннего кортикального слоя на стороне частичного пропила (рис. 4).

Для окончательной фиксации опорного комплекса используются стандартные микропластины для челюстно-лицевой хирургии и пластики дефектов черепа (рис. 5). Для надежности фиксации используются винты глубиной 6 мм, толщина пластины – от 0,6 до 10 мм (меньшую толщину пластины использовать не рекомендуется из-за риска ее перелома). По нашему опыту известно, что установка двух и более винтов в фиксируемый сустав и дужку при соблюдении условий послеоперационного периода надежно фиксирует пластину и практически исключает ее перелом.

После оценки мобильности комплекса дужка–остистый отросток хирург приступает к моделированию микропластины. Для каждого больного пластина моделируется интраоперационно и индивидуально. Пластину, которую не удалось смоделировать более 3 раз, устанавливать не рекомендуется по причине усталости металла. Смоделированная пластина первоначально фиксируется за дуго-



A

B



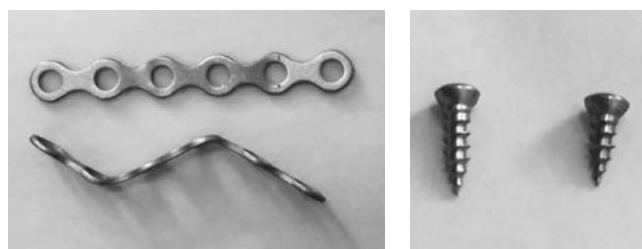
C

**Рис. 4. Этап поднятия/приведения дужек в положение фиксации**

A – остистые отростки – выполнен двусторонний пропил дужек; B – оценка мобилизации при помощи отведения остистого отростка; C – зона резекции и подъема комплекса

**Fig. 4. Raising/bringing the arches to the fixation position**

A – spinous processes: bilateral arches saws are made; B – assessment of mobilization by abduction of the spinous process; C – zone of resection and elevation of the complex



A

B



C

**Рис. 5. Фиксация опорного комплекса**

A – смоделированная интраоперационная пластина; B – самосверлящие винты 6 и 5 мм; C – разборная отвертка с двумя наконечниками, один из которых – сверло

**Fig. 5. Fixation of the support complex**

A – modeled intraoperative plate; B – self-drilling screws, 6 and 5 mm; C – a demountable screwdriver with two tips, one of which is a drill bit



**A**



**B**

**Рис. 6. Окончательный вид раны**

A – ламинопластика на 4 уровнях; B – имплантированные микропластины фиксируют дужки позвонков

**Fig. 6. The final appearance of the wound**

A – laminoplasty on 4 levels; B – implanted microplates fix the arches of the vertebrae

отросчатый сустав, далее осуществляется фиксация за мобилизованную дужку. Важным моментом является фиксация дужки без избыточного напряжения, т.е. дугу не рекомендуется фиксировать в положении максимального угла подъема (рис. 6).

**Результаты**

У пациентов в группе ламинопластики при оценке выраженности миелопатии по шкале JOA в дооперационном периоде был получен средний результат  $8,27 \pm 2,1$  баллов – это означает клинику тяжелой миелопатии. Средний балл по JOA спустя 18–24 мес после операции составил  $11,18 \pm 1,6$ . Это позволяет говорить о переходе данной группы больных в стадию миелопатии средней степени выраженности. Среднее значение коэффициента восстановления составило  $28,2\% \pm 11,3\%$  у пациентов с длительностью клинических проявлений более 18 мес и  $46,2\% \pm 19,2\%$  – у больных с длительностью симптоматики менее 18 мес ( $p < 0,05$ ).

У больных в группе корпорэктомии при оценке миелопатии по шкале JOA в дооперационном периоде был получен средний результат  $10 \pm 2,4$  – средняя степень тяжести миелопатии. Средний балл по JOA спустя 18–24 мес после операции составил  $15 \pm 1,2$ . Среднее значение коэффициента восстановления –  $44,7 \pm 16,4\%$  у больных с длительностью клинических проявлений более 18 мес и  $58,8 \pm 18,1\%$  – у больных с длительностью клинических проявлений заболевания менее 18 мес.

Для оценки прогноза восстановления неврологического дефицита было проведено сравнение групп больных с различным дооперационным клиническим статусом и срока-

**Таблица 2. Анализ восстановления больных миелопатией по шкале JOA в зависимости от продолжительности заболевания**

Индекс по шкале JOA до ламинопластики		Индекс по шкале JOA после ламинопластики		Коэффициент восстановления (K <sub>r</sub> )	
Анамнез >2 лет	Анамнез <2 лет	Анамнез >2 лет	Анамнез <2 лет	Анамнез >2 лет	Анамнез <2 лет
$8,27 \pm 1,4$	$11,3 \pm 1,2$	$11,18 \pm 2,4$	$13,8 \pm 1,5$	$28,2 \pm 11,3$	$46,2 \pm 19,2$
$10 \pm 2,4$	$12,4 \pm 1,5$	$14,7 \pm 0,6$	$15,4 \pm 1,5$	$44,7 \pm 16,4$	$58,8 \pm 18,1$

**Table 2. Assessment of recovery according to the JOA scale in patients with myelopathy depending on the duration of the disease**

Index on JOA scale before laminoplasty		Index on JOA scale after laminoplasty		Recovery factor (K <sub>r</sub> )	
History >2 years	History <2 лет	History >2 лет	History <2 лет	History >2 лет	History <2 лет
$8.27 \pm 1.4$	$11.3 \pm 1.2$	$11.18 \pm 2.4$	$13.8 \pm 1.5$	$28.2 \pm 11.3$	$46.2 \pm 19.2$
$10 \pm 2.4$	$12.4 \pm 1.5$	$14.7 \pm 0.6$	$15.4 \pm 1.5$	$44.7 \pm 16.4$	$58.8 \pm 18.1$

ми заболевания. Клиническая картина оценивалась спустя 24 мес после ламинопластики и корпорэктомии. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от продолжительности заболевания: >2 лет и <2 лет (табл. 2).

Нами проведен анализ состояния пациентов по шкале Nurick до и после ламинопластики, позволивший оценить результат операции с точки зрения перехода пациентов из одной стадии тяжести заболевания в другую (табл. 3).

В табл. 4 представлена динамика проприоцепции и тактильной чувствительности (по шкале шкала Doita, Sakai) через 6 мес после проведенной ламинопластики. Как видно из таблицы, целый ряд пациентов по итогам 6-месячного послеоперационного наблюдения перешли в более легкие стадии или в группу нормы как по показателю проприоцепции, так и по тактильному восприятию. Важно отметить, что больные, наблюдаемые нами свыше 6 мес, не показали дальнейшей существенной динамики; таким образом, срок восстановления данного неврологического показателя следует оценивать именно в течение первого полугодия.

Данное исследование свидетельствует о максимальной эффективности ламинопластики при средних и среднетяжелых стадиях проявления выпадений глубокой чувствительности.

Встречаемость осложнений в обеих группах пациентов была практически идентичной и представлена в табл. 5.

Заключительный критерий, по которому производилась оценка, – выраженность болевого синдрома в шее (по ВАШ). Как видно из табл. 6, после выполнения корпорэктомии аксиальные боли в шейном отделе позвоночника в раннем послеоперационном периоде несколько менее выражены по сравнению с ламинопластикой, что связано с более ригидной фиксацией при выполнении переднего доступа. Остаточная боль в шее после ламинопластики связана с интраоперационным повреждением задней группы мышц шеи и обширной костной резекцией (иннервация надкостницы); еще одной причиной, по нашему мнению, является ограничение движения в шейном отделе позвоночника в течение 1,5–2 мес после выполнения операции.



Таблица 3. Оценка общего неврологического статуса пациентов в группе ламинопластики в до- и послеоперационном периодах

Стадия по шкале Nurick до ламинопластики		Стадия по шкале Nurick после ламинопластики
1 стадия	3 больных (8,8%)	6 больных (17,7%): +3 больных из стадии 2
2 стадия	7 больных (20,6%)	9 больных (26,5%): +5 больных из стадии 3, переход 3 больных в стадию 1
3 стадия	18 больных (52,9%)	16 больных (47%): +3 больных из стадии 4, переход 5 больных в стадию 2
4 стадия	4 больных (11,8%)	1 больной (2,9%): +1 больной из стадии 5, переход 3 больных в стадию 3, переход 1 больного в стадию 5
5 стадия	2 больных (5,9%)	2 больных (5,9%): +1 больной из стадии 4, переход 1 больного в стадию 4

Table 3. Pre- and postoperative neurological evaluation of patients from the laminoplasty group

Nurick grade before laminoplasty		Nurick grade after laminoplasty
Grade 1	3 patients (8.8%)	6 patients (17.7%): +3 patients from grade 2
Grade 2	7 patients (20.6%)	9 patients (26.5%): +5 patients from grade 3, transition of 3 patients to grade 1
Grade 3	18 patients (52.9%)	16 patients (47%): +3 patients from grade 4, transition of 5 patients to grade 2
Grade 4	4 patients (11.8%)	1 patient (2.9%): +1 patient from grade 5, transition of 3 patients to grade 3, transition of 1 patient to grade 5
Grade 5	2 patients (5.9%)	2 patients (5.9%): +1 patient from grade 4, transition of 1 patient to grade 4

Таблица 4. Оценка проприоцепции и тактильной чувствительности (по шкале Doita, Sakai [18]) в группе ламинопластики в до- и послеоперационном периодах

	Проприоцепция (n=34)		Прикосновения (n=34)	
	до операции	6 мес после операции	до операции	6 мес после операции
0 стадия (норма)	3 больных (8,8%)	9 больных (26,5%): +6 больных из стадии 1	2 больных (5,9%)	8 больных (23,5%): +6 больных из стадии 1
1 стадия	18 больных (52,9%)	16 больных (47%): +4 больных из стадии 2, переход 6 больных в группу нормы	14 больных (41,2%)	13 больных (38%): +5 больных из стадии 2, переход 6 больных в группу нормы
2 стадия	9 больных (26,5%)	6 больных (17,7%): +1 больной из стадии 3, переход 4 больных в стадию 1	15 больных (44%)	11 больных (32%): +1 больной из стадии 3, переход 5 больных в стадию 1
3 стадия	4 больных (11,8%)	3 больных (8,8%): переход 1 больного в стадию 2	3 больных (8,8%)	2 больных (5,8%): переход 1 больного в стадию 2

Table 4. Pre- and postoperative evaluation of proprioception and light touch sensation (Doita, Sakai scale [18]) in the laminoplasty group

	Proprioception (n=34)		Light touch (n=34)	
	before surgery	6 months after surgery	before surgery	6 months after surgery
Grade 0 (normal)	3 patients (8.8%)	9 patients (26.5%): +6 patients from grade 1	2 patients (5.9%)	8 patients (23.5%): +6 patients from grade 1
Grade 1	18 patients (52.9%)	16 patients (47%): +4 patients from grade 2, transition of 6 patients to grade 0	14 patients (41.2%)	13 patients (38%): +5 patients from stage 2, transition of 6 patients to grade 0
Grade 2	9 patients (26.5%)	6 patients (17.7%): +1 patient from grade 3, transition of 4 patients to grade 1	15 patients (44%)	11 patients (32%): +1 patient from grade 3, transition of 5 patients to grade 1
Grade 3	4 patients (11.8%)	3 patients (8.8%): transition of 1 patient to grade 2	3 patients (8.8%)	2 patients (5.8%): transition of 1 patient to grade 2

Таблица 5. Ранние и отдаленные осложнения

Осложнения	Ламинопластика (n=34)	Корпорэктомия (n=22)	Исход
Транзиторный парез C <sub>5</sub>	3 (8,8%)	0 (0%)	Полный регресс к выписке
Ревизионное вмешательство	2 (5,9%)	2 (9,1%)	Послеоперационная гематома, недостаточность декомпрессии
Кифотическая деформация	1 (2,9%)	2 (9,1%)	ЛФК, реабилитационное лечение
Грубое нарушение суставно-мышечного чувства	1 (2,9%)	1 (4,5%)	Активная послеоперационная реабилитация, без изменений
Синдром смежного уровня	1 (2,9%)	3 (13,6%)	Наблюдение, реабилитационное лечение



Table 5. Early and delayed complications

Complications	Laminoplasty (n=34)	Corpectomy (n=22)	Outcome
Transient C5 palsy	3 (8,8%)	0 (0%)	Full regress until discharge
Revision intervention	2 (5,9%)	2 (9,1%)	Postoperative hematoma, failure of decompression
Kyphotic Deformation	1 (2,9%)	2 (9,1%)	Kinesitherapy, rehabilitation
Severe proprioception deterioration	1 (2,9%)	1 (4,5%)	Active postoperative rehabilitation, unchanged
Adjacent level syndrome	1 (2,9%)	3 (13,6%)	Surveillance, rehabilitation

Таблица 6. Динамика боли в шее (оценка в баллах по ВАШ)

Боль в шее до ламинопластики	Боли в шее после ламинопластики		Боль в шее до корпорэктомии	Боль в шее после корпорэктомии	
	6–12 мес	>24 мес		6–12 мес	>24 мес
2,0±1,7	4,0±2,4	4,0±2,9	1,9±1,3	2,9±1,5	3,7±1,8

Table 6. Dynamics of cervicgia (VAS score)

Cervicgia before laminoplasty	Cervicgia after laminoplasty		Cervicgia before corpectomy	Cervicgia after corpectomy	
	6–12 months	>24 months		6–12 months	>24 months
2.0±1.7	4.0±2.4	4.0±2.9	1.9±1.3	2.9±1.5	3.7±1.8

## Обсуждение

В настоящей работе нами проведено первое в России систематизированное сопоставление результатов ламинопластики и корпорэктомии в качестве методов хирургического лечения СШМ.

Сравнительный анализ показывает высокую эффективность обоих методов. В группе ламинопластики отмечена четкая тенденция существенного улучшения неврологического статуса у больных со среднетяжелыми проявлениями заболевания. Улучшение общего неврологического статуса после операции, достигнутое в обеих группах, было сопоставимым, как и выраженность болевого синдрома в отдаленном (свыше 2 лет) послеоперационном периоде. Срок госпитализации при ламинопластике составлял от 5 до 20 дней (7,0±2,9), что на 2,5 дня больше чем при корпорэктомии.

Согласно полученному нами опыту и данным литературы, показаниями к проведению ламинопластики являются: клиническая картина спондилогенной миелопатии, наличие трех и более уровней компрессии, сохранение лордоза, отсутствие признаков сегментарной нестабильности, невозможность выполнения передней декомпрессии, а также возраст пациентов старше 55 лет. Противопоказаниями являются: признаки сегментарной нестабильности, кифотическая деформация, некорректируемая сопутствующая патология, наличие функциональных расстройств нервной системы, психическое заболевание в анамнезе [19–21].

## Список литературы

1. Белова А.Н. Нейрореабилитация: рук-во для врачей. 2-е изд. 2002; М: Антидор. 736 с.
2. Уоткинс Р.Г. Прогнозирование исходов хирургического лечения у больных с хронической нетрудоспособностью, обусловленной болью в поясничном отделе позвоночника. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2002; 3: 58–65.
3. Matz P.G., Anderson P.A., Holly L.T. et al. The natural history of cervical spondylotic myelopathy. J Neurosurg Spine 2009; 11: 104–111. PMID: 19769489

Наиболее частым осложнением ламинопластики является парез мышц, иннервируемых C<sub>5</sub>-корешками (8,8%). Для профилактики данного осложнения нами внедрено в практику выполнение двусторонней фораминотомии C<sub>4</sub>–C<sub>5</sub>. Ламинопластика может применяться для сохранения опороспособности при удалении протяженных объемных образований шейной локализации. Допустимо выполнение ламинопластики при дорзальных одноуровневых стенозах.

Длительный анамнез заболевания и грубый неврологический дефицит (последняя стадия по шкале Nurick и <8 баллов по шкале JOA) являются, по-видимому, основанием для отказа в выполнении ламинопластики с одномоментной фораминотомией C<sub>4</sub>–C<sub>5</sub>. С другой стороны, ламинопластика может быть дополнением операций, выполняемых на шейном отделе позвоночника из заднего доступа (удаление интра- или экстремедулярных объемных образований, DREZ деструкции, а также одноуровневые изолированные задние стенозы).

Таким образом, проведенное исследование показывает эффективность ламинопластики с одномоментной фораминотомией в хирургическом лечении пациентов с СШМ. Нами уточнены показания к применению декомпрессивно-пластической операции у данной категории больных, а полученные данные могут быть использованы в клинической практике региональных и областных нейрохирургических стационаров.

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

## References

1. Belova A.N. Neurehabilitation: guide for doctors. 2<sup>nd</sup> edition. 2002; Moscow: Antidor. 736 p. (In Russ.)
2. Uotkins R.G. [Predicting the outcomes of surgical treatment in patients with chronic disability due to pain in the lumbar spine]. Vestnik travmatologii i ortopedii im. NN Priorova. 2002; 3: 58–65. (In Russ.)
3. Matz P.G., Anderson P.A., Holly L.T. et al. The natural history of cervical spondylotic myelopathy. J Neurosurg Spine 2009; 11: 104–111. PMID: 19769489

doi:10.3171/2009.1.SPINE08716.

4. Древал М.Д., Гуша А.О. Хирургическое лечение шейной спондилогенной миелопатии методом ламинопластики: обзор литературы. Хирургия позвоночника. 2015; 12: 44–50. doi:10.14531/ss2015.2.44–50.
5. Юсупов М.Н. Сравнительный анализ структурных и функциональных проявлений цервикальной спондилогенной миелопатии до и после декомпрессивных операций. Автореф. дис.... канд. мед. наук. СПб., 2011: 6–24.
6. Clarke E., Robinson P.K. Cervical myelopathy: a complication of cervical spondylosis. *Brain*. 1956; 79: 483–510. PMID: 13364095.
7. Lees F., Turner J.W. Natural History and Prognosis of Cervical Spondylosis. *Br Med J*. 1963 2: 1607–1610. PMID: 14066179.
8. Bohm P.E., Fehlings M.G., Kopjar B. et al. Psychometric properties of the 30-m walking test in patients with degenerative cervical myelopathy: results from two prospective multicenter cohort studies. *Spine J*. 2017; 17: 211–217. PMID: 27592193 doi:10.1016/j.spinee.2016.08.033.
9. Chung J.Y., Kim S.K., Jung S.T., Lee K.B. Clinical adjacent-segment pathology after anterior cervical discectomy and fusion: results after a minimum of 10-year follow-up. *Spine J*. 2014; 14: 2290–2298. PMID: 24462531 doi:10.1016/j.spinee.2014.01.027.
10. Heller J.G., Edwards C.C. 2nd, Murakami H., Rodts G.E. Laminoplasty versus laminectomy and fusion for multilevel cervical myelopathy: an independent matched cohort analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001; 26: 1330–1336 PMID: 11426147.
11. Гуша А.О., Древал М.Д., Киреева Н.С., Корепина О.С. Лечение спондилогенной шейной миелопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015; 9: 34–41.
12. Hale J.J., Gruson K.I., Spivak J.M. Laminoplasty: a review of its role in compressive cervical myelopathy. *Spine J*. 2006; 6: 289S–298S. PMID: 17097549 doi:10.1016/j.spinee.2005.12.032.
13. Klement M.R., Kleeman L.T., Blizzard D.J. et al. C5 palsy after cervical laminectomy and fusion: does width of laminectomy matter? *Spine J*. 2016; 16: 462–467. PMID: 26208880 doi:10.1016/j.spinee.2015.07.437.
14. Haddas R., Ju K.L., Patel S. et al. Effect of Cervical Decompression Surgery on Gait in Adult Cervical Spondylotic Myelopathy Patients. *The Spine Journal*. 2017; 17: S135. doi:10.1016/j.spinee.2017.07.211.
15. Hirabayashi K., Watanabe K., Wakano K. et al. Expansive open-door laminoplasty for cervical spinal stenotic myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1983; 8: 693–699. PMID: 6420895.
16. Lesoin F., Bouasakao N., Cama A. et al. [Role of surgical decompression by the anterior approach in myeloradiculopathies caused by cervical arthrosis. Apropos of 850 cases]. *Sem Hop*. 1983; 59: 2669–2677. PMID: 6316519 (In French).
17. Oyama M. A new method of cervical laminectomy. *Chubu Nippon Seikeis-aigaigeka Gakkai Zasshi (Central Jpn J Orthop Traumatol)*. 1973; 16: 792–794.
18. Doita M., Sakai H., Harada T. et al. The Influence of Proprioceptive Impairment on Hand Function in Patients With Cervical Myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006; 31(14):1580–4. PMID: 16778692 DOI: 10.1097/01.brs.0000222034.78210.43.
19. Derenda M., Kowalina I. [Cervical laminoplasty – review of surgical techniques, indications, methods of efficacy evaluation, and complications]. *Neurol Neurochir Pol*. 2006; 40: 422–432; discussion 433. PMID: 17103356 (In Polish).
20. Li Q., Kong Q., Zhang L. et al. [Discussion of surgical indications for posterior expansive open-door laminoplasty extended to C1 level]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2013; 27: 1214–1220. PMID: 24397134 (In Chinese).
21. Yoshida M., Tamaki T., Kawakami M. et al. Indication and clinical results of laminoplasty for cervical myelopathy caused by disc herniation with developmental canal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998; 23: 2391–2397. PMID: 9836352.

doi:10.3171/2009.1.SPINE08716.

4. Dreval' M.D., Gushcha A.O. [Surgical treatment of cervical spondylotic myelopathy using laminoplasty: review]. *Khirurgiya pozvonochnika*. 2015; 12: 44–50. doi:10.14531/ss2015.2.44–50. (In Russ.).
5. Yusupov, M.N. [Comparative analysis of structural and functional manifestations of cervical spondylotic myelopathy before and after decompressive surgeries]. *Avtoreferat dis... kand. med. nauk. Saint-Petersburg*, 2011: 6–24. (In Russ.).
6. Clarke E., Robinson P.K. Cervical myelopathy: a complication of cervical spondylosis. *Brain*. 1956; 79: 483–510. PMID: 13364095.
7. Lees F., Turner J.W. Natural History and Prognosis of Cervical Spondylosis. *Br Med J*. 1963 2: 1607–1610. PMID: 14066179.
8. Bohm P.E., Fehlings M.G., Kopjar B. et al. Psychometric properties of the 30-m walking test in patients with degenerative cervical myelopathy: results from two prospective multicenter cohort studies. *Spine J*. 2017; 17: 211–217. PMID: 27592193 doi:10.1016/j.spinee.2016.08.033.
9. Chung J.Y., Kim S.K., Jung S.T., Lee K.B. Clinical adjacent-segment pathology after anterior cervical discectomy and fusion: results after a minimum of 10-year follow-up. *Spine J*. 2014; 14: 2290–2298. PMID: 24462531 doi:10.1016/j.spinee.2014.01.027.
10. Heller J.G., Edwards C.C. 2nd, Murakami H., Rodts G.E. Laminoplasty versus laminectomy and fusion for multilevel cervical myelopathy: an independent matched cohort analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001; 26: 1330–1336 PMID: 11426147.
11. Gushcha A.O., Dreval' M.D., Kireeva N.S., Korepina O.S. [Treatment of spondylotic cervical myelopathy]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2015; 9: 34–41. (In Russ.).
12. Hale J.J., Gruson K.I., Spivak J.M. Laminoplasty: a review of its role in compressive cervical myelopathy. *Spine J*. 2006; 6: 289S–298S. PMID: 17097549 doi:10.1016/j.spinee.2005.12.032.
13. Klement M.R., Kleeman L.T., Blizzard D.J. et al. C5 palsy after cervical laminectomy and fusion: does width of laminectomy matter? *Spine J*. 2016; 16: 462–467. PMID: 26208880 doi:10.1016/j.spinee.2015.07.437.
14. Haddas R., Ju K.L., Patel S. et al. Effect of Cervical Decompression Surgery on Gait in Adult Cervical Spondylotic Myelopathy Patients. *The Spine Journal*. 2017; 17: S135. doi:10.1016/j.spinee.2017.07.211.
15. Hirabayashi K., Watanabe K., Wakano K. et al. Expansive open-door laminoplasty for cervical spinal stenotic myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1983; 8: 693–699. PMID: 6420895.
16. Lesoin F., Bouasakao N., Cama A. et al. [Role of surgical decompression by the anterior approach in myeloradiculopathies caused by cervical arthrosis. Apropos of 850 cases]. *Sem Hop*. 1983; 59: 2669–2677. PMID: 6316519 (In French).
17. Oyama M. A new method of cervical laminectomy. *Chubu Nippon Seikeis-aigaigeka Gakkai Zasshi (Central Jpn J Orthop Traumatol)*. 1973; 16: 792–794.
18. Doita M., Sakai H., Harada T. et al. The Influence of Proprioceptive Impairment on Hand Function in Patients With Cervical Myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006; 31(14): 1580–4. PMID: 16778692 DOI: 10.1097/01.brs.0000222034.78210.43.
19. Derenda M., Kowalina I. [Cervical laminoplasty - review of surgical techniques, indications, methods of efficacy evaluation, and complications]. *Neurol Neurochir Pol*. 2006; 40: 422–432; discussion 433. PMID: 17103356 (In Polish).
20. Li Q., Kong Q., Zhang L. et al. [Discussion of surgical indications for posterior expansive open-door laminoplasty extended to C1 level]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2013; 27: 1214–1220. PMID: 24397134 (In Chin.).
21. Yoshida M., Tamaki T., Kawakami M. et al. Indication and clinical results of laminoplasty for cervical myelopathy caused by disc herniation with developmental canal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998; 23: 2391–2397. PMID: 9836352.

**Информация об авторах:** Древал Максим Дмитриевич – к.м.н., врач нейрохирургич. отд. ФГБНУ НЦН. 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. E-mail: neurodreval@gmail.com;  
Арестов С.О. – к.м.н., ст. науч. сотр., врач-нейрохирург нейрохирургич. отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Петросян Д.В. – врач нейрохирургич. отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Кашеев А.А. – к.м.н., врач нейрохирургич. отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Вершинин А.В. – врач нейрохирургич. отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Полторако Е.Н. – врач нейрохирургич. отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Гуша А.О. – д.м.н., зав. нейрохирургич. отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

**Information about the authors:** Maksim D. Dreval', PhD, Neurosurgeon, Department of Neurosurgery, Research Center of Neurology, 125367 Russia, Moscow, Volokolamskoe sh., d. 80; e-mail: neurodreval@gmail.com;  
Sergey O. Arestov, PhD, Neurosurgeon, Department of Neurosurgery, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
David V. Petrosyan, Neurosurgeon, Department of Neurosurgery, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Aleksy A. Kashcheev, PhD, Neurosurgeon, Department of Neurosurgery, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Andrey V. Verшинin, Neurosurgeon, Department of Neurosurgery, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Ekaterina N. Poltorako, Neurosurgeon, Department of Neurosurgery, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Artem O. Gushcha, D.Sci. (Med.), Head of Department of Neurosurgery, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

# Экспрессия MAPK и инфламмасом в клетках головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера

Я.В. Горина<sup>1</sup>, О.Л. Лопатина<sup>1</sup>, Ю.К. Комлева<sup>1</sup>, А.И. Черных<sup>2</sup>, А.Б. Салмина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Минздрава России, Красноярск, Россия;

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

**Введение.** Болезнь Альцгеймера (БА) является хроническим нейродегенеративным заболеванием, приводящим к нейропсихиатрическим расстройствам и угнетению познавательной деятельности. Ряд исследований демонстрируют важную роль митоген-активированного протеинкиназного (MAPK)-пути и инфламмасом NLRP3 в нарушении метаболизма  $\beta$ -амилоида и резистентности к инсулину при БА.

**Цель исследования** – изучение экспрессии NLRP3 на клетках нейрональной и глиальной природы, а также MAPK на нейронах в миндалине головного мозга у животных с экспериментальной БА.

**Материалы и методы.** Объекты исследования: 1) мыши линии CD1 (самцы, возраст 4 мес), из которых сформировали две группы – опытную (интрагиппокампальное введение  $\beta$ -амилоида) и контрольную (ложнооперированные животные); 2) мыши с генетической моделью болезни Альцгеймера – животные линии B6SLJ Tg (APP<sup>SweF1Lon</sup>, PSEN1<sup>M146L\*L286V</sup>) 6799Vas (самцы, возраст 12 мес) и контрольная по отношению к ним группа – мыши линии C57BL/6xSJL (самцы, возраст 12 мес). Методом иммуногистохимии на свободноплавающих срезах изучали экспрессию NLRP3 и MAPK в клетках миндалины головного мозга.

**Результаты.** У животных с генетической моделью БА выявлено статистически значимое ( $p=0,043$ ) повышение клеток NeuN/NLRP3+ в миндалине головного мозга ( $29,05\pm 2,67$ ) по сравнению с животными контрольной группы ( $17,10\pm 1,95$ ). При моделировании нейродегенерации наблюдалась аналогичная картина при  $p=0,021$ . Интрагиппокампальное введение  $\beta$ -амилоида у животных вызывало статистически значимое снижение экспрессии MAPK в нейронах миндалины ( $5,97\pm 0,66$ ) по сравнению с ложнооперированными животными ( $13,25\pm 2,65$ ) ( $p=0,018$ ). Сходная ситуация отмечалась у животных с генетической моделью БА при  $p=0,031$ .

**Заключение.** У животных с экспериментальной БА наблюдалось повышение экспрессии инфламмасом NLRP3 на нейронах, но не астроцитах, на фоне снижения экспрессии MAPK на нейронах в миндалине, что свидетельствует о сопряжении воспалительного процесса и нарушений инсулин-сигнальных механизмов в мозге при нейродегенерации.

**Ключевые слова:** MAPK, NLRP3, нейровоспаление, инсулинорезистентность, болезнь Альцгеймера.

**Для цитирования:** Горина Я.В., Лопатина О.Л., Комлева Ю.К. и др. Экспрессия MAPK и инфламмасом в клетках головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(4): 45–51.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.5

## Expression of MAPK and inflammasomes in cells of the brain in experimental Alzheimer's disease

Yana V. Gorina<sup>1</sup>, Olga L. Lopatina<sup>1</sup>, Yuliya K. Komleva<sup>1</sup>, Anatoliy I. Chernykh<sup>2</sup>, Alla B. Salmina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>2</sup>Krasnoyarsk City Hospital № 20 named after I.S. Berzon, Krasnoyarsk, Russia

**Introduction.** Alzheimer's disease is a chronic neurodegenerative disease that leads to neuropsychiatric disorders and decrease in cognitive activity. A number of studies demonstrate the important role of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway and inflammasome NLRP3 in disturbing the metabolism of  $\beta$ -amyloid and insulin resistance in Alzheimer's disease.

**Objective.** To study the expression of NLRP3 on cells of neuronal and glial nature, as well as MAPK on neurons in the amygdala of animals with experimental Alzheimer's disease.

**Material and methods.** Subjects of the study were: 1) CD1 mice (males, 4 months old) divided in 2 groups, the experimental group (intra-hippocampal injection of  $\beta$ -amyloid) and the control group (sham-operated animals); mice with a genetic model of Alzheimer's disease, the B6SLJ-line Tg (APP<sup>SweF1Lon</sup>, PSEN1<sup>M146L\*L286V</sup>) 6799Vas (males, 12 months old) and the corresponding control group, C57BL/6xSJL mice (males, 12 months old). Immunohistochemistry on free-floating sections was used to study the expression of NLRP3 and MAPK in the brain amygdala.

**Results.** It was found that NeuN/NLRP3-positive cells were increased in animals with a genetic model of Alzheimer's disease in the amygdala ( $29.05\pm 2.67$ ) compared with the control animals ( $17.10\pm 1.95$ ) ( $p=0.043$ ). A similar picture was observed in  $\beta$ -amyloid-induced neurodegeneration ( $p=0.021$ ). Intra-hippocampal injection of  $\beta$ -amyloid caused the decrease of MAPK expression in the amygdala neurons ( $5.97\pm 0.66$ ) compared with sham-operated animals ( $13.25\pm 2.65$ ) ( $p=0.018$ ). A similar situation was observed in animals with a genetic model of Alzheimer's disease ( $p=0.031$ ).

**Conclusion.** Increase of expression of inflammasomes NLRP3 was observed on neurons, but not astrocytes, in animals with experimental Alzheimer's disease. We found a decrease of the expression of MAPK on neurons in the amygdala. This indicates coupling of the inflammatory process and the disturbances of insulin-signaling mechanisms in the brain in neurodegeneration.

**Keywords:** MAPK, NLRP3, neuroinflammation, insulin resistance, Alzheimer's disease.

**For citation:** Gorina Y.V., Lopatina O.L., Komleva Y.K. et al. [Expression of MAPK and inflammasomes in cells of brain in experimental Alzheimer's disease]. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2017; 11(4): 45–51.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.5

## Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) является прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, приводящим к угнетению познавательной деятельности, нейропсихиатрическим расстройствам, инвалидности и в конечном итоге к преждевременной смерти [1]. Отличительными нейropатологическими чертами БА, выявленными как на моделях на животных (мыши), так и постмортально в головном мозге пациентов с БА, являются диффузные амилоидные бляшки, которые часто окружены внутриклеточными нейрофибрилярными клубками, образованными гиперфосфорилированным тау-белком [2, 3]. Кроме того, в части случаев БА обнаружены доминантные мутации гена белка предшественника  $\beta$ -амилоида (APP) и гена пресенилина 1 и 2 (PSEN1 и PSEN2), которые кодируют компоненты гамма-секретазы, приводящие к раннему развитию БА [4].

На сегодняшний день не существует лекарственных препаратов, позволяющих воздействовать на механизмы нейродегенеративного процесса при БА. В дополнение к этому дифференциальная диагностика нейродегенеративных заболеваний в настоящее время также затруднена, особенно на доклинических стадиях. Поэтому целенаправленный поиск биомаркеров, которые играют важную роль в диагностике БА и оценке тяжести заболевания [5], даст возможность разработать более эффективную стратегию лечения уже на ранней стадии развития заболевания.

Как известно, инсулин выполняет уникальные неметаболические функции в головном мозге, в частности, связанные с эндотелиальными клетками и гематоэнцефалическим барьером, а также с поведенческими эффектами и когнитивной сферой [6]. Известно, что неметаболическое, пролиферативное и митогенное действие инсулина опосредуется в основном митоген-активированной протеинкиназой (МАРК) [7]. Многочисленные работы показали важную роль инсулин-сигнальной трансдукции и эффектов инсулина в прогрессировании БА [8, 9].

Ряд исследований демонстрирует важную роль МАРК-пути в нарушении метаболизма  $\beta$ -амилоида (А $\beta$ ), тау-фосфорилировании, регулировании воспалительных реакций и резистентности к инсулину при БА [6, 8]. Так, при введении в культуру клеток (нейронов) сублетальной концентрации А $\beta$  происходит ингибирование МАРК/ERK и PI3K/Акт-путей, что приводит к митохондриальной дисфункции, секреции провоспалительных цитокинов и гибели нейронов [10].

На данный момент собрано большое количество экспериментальных данных, доказывающих развитие опосредованного воспаления при расстройствах ЦНС. Так, было показано, что инфламасомы NLRP3 играют важную патогенную роль в развитии нейровоспалительных заболева-

ний, в частности, БА [11]. Активация инфламасом вызывает повышение экспрессии цитокинов (интерлейкин-1 $\beta$  и интерлейкин 18), которые ингибируют инсулиновые рецепторы (IR), участвующие в регуляции инсулин/IGF сигнализации в головном мозге, что приводит к снижению чувствительности клеток к инсулину и, как следствие, развитию церебральной инсулинорезистентности [12].

В связи с вышесказанным целью настоящей работы явилось изучение экспрессии NLRP3 на клетках нейрональной и глиальной природы, а также МАРК на нейронах в миндалине головного мозга у животных с экспериментальными моделями БА.

## Материалы и методы

### 1. Моделирование А $\beta$ -индуцированной нейродегенерации

Исследования проводились на мышах линии CD1 (самцы, возраст 4 мес), из которых были сформированы 2 группы: опытная группа (введение А $\beta$ 1-42 в зону гиппокампа CA1) и контрольная группа (ложнооперированные животные – введение фосфатно-солевого буфера как растворителя для А $\beta$ ). Животных содержали в клетках в стандартных условиях – регулярное световое освещение, беспрепятственный доступ к воде и корму, постоянная температура 21 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C. Исследования на животных проводили в соответствии с соблюдением принципов гуманности, изложенных в Директиве Европейского сообщества (2010/63/EC).

Эксперименты проводили после одобрения локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого».

Моделирование нейродегенерации с последующим исследованием признаков БА проводили в соответствии с методикой, которая была представлена нами ранее [13].

### 2. Генетическая модель БА

В качестве генетической модели БА исследовались мыши линии B6SLJ Tg (APP<sup>SwFlon</sup>, PSEN1\*<sup>M146L</sup>\*<sup>L286V</sup>) 6799Vas, самцы в возрасте 12 мес (n=10). Контрольная группа для этой серии экспериментов – мыши линии C57BL/6 x SJL, самцы в возрасте 12 мес (n=10). Данные линии мышей получены из The Jackson Laboratory.

### 3. Иммуногистохимическое исследование

Исследование экспрессии маркеров проводили методом непрямой иммуногистохимии для свободно плавающих срезов [14] согласно методике, представленной нами ранее [13]. В качестве первичных антител использовали МАРК (Sigma-Aldrich, M5670, rabbit) 1:1000, NLRP3 (Abcam, ab51952, goat) 1:1000, NeuN (Abcam, ab90, guinea pig polyclonal) 1:1000, GFAP (Santa cruz, sc-58766, mouse



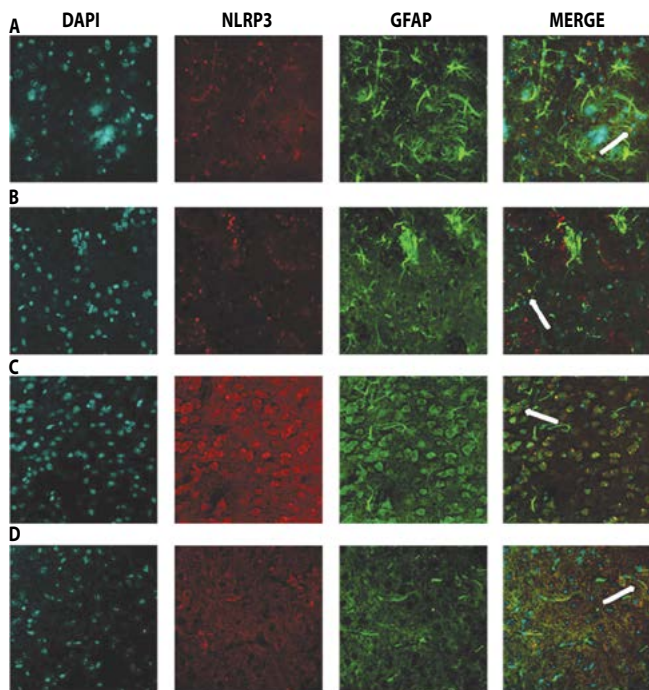
monoclonal) 1:1000 с 3% BSA в PBS и 0,2% Triton X-100, вторичных антител – Alexa Conjugated antibody в разведении 1:1000. Изображения срезов головного мозга получали с использованием конфокального микроскопа Olympus FV 10i. Подсчет клеток, экспрессирующих MAPK и NLRP3 на клетках нейрональной и астроглиальной природы, проводили в миндалине, оценивая пять полей зрения.

#### 4. Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Statplus Professional, сборка 5.9.8.5/Core v.5.9.33 методами непараметрической статистики. Для сравнения показателей в независимых выборках применяли критерий Манна–Уитни, сравнение зависимых выборок осуществляли с помощью критерия Уилкоксона. Различия принимали значимыми при  $p \leq 0,05$ . Результаты представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее значение,  $m$  – ошибка среднего,  $p$  – уровень значимости.

### Результаты

В ходе исследования экспрессии инфламмасом на клетках нейрональной и глиальной природы в норме и при экспериментальной БА в миндалине головного мозга было



**Рис. 1.** Экспрессия NLRP3 на астроцитах в миндалине головного мозга животных разных экспериментальных групп

Двойное иммунофлуоресцентное окрашивание: экспрессия NLRP3+ клеток (красный), GFAP+клеток (зеленый), DAPI-ядра (голубой). Стрелки показывают ко-локализацию NLRP3 с GFAP (желтый) в миндалине в экспериментальных группах: А – животные с генетической моделью болезни Альцгеймера (линия Tg 6799); В – контрольная группа (линия C57BL/6); С – животные с интрагиппокампулярным введением  $\beta$ -амилоида, D – ложнопериоперированные животные. Увеличение  $\times 10$

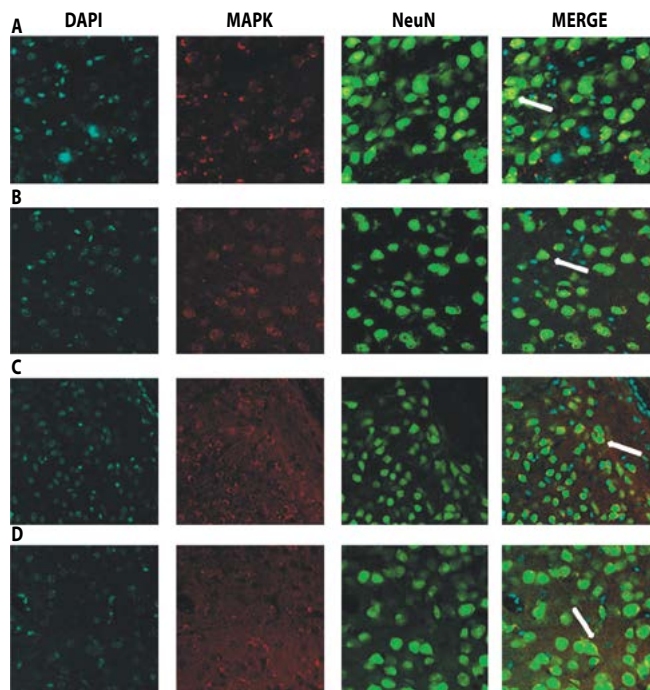
#### Fig. 1. Expression of NLRP3 on astrocytes in the amygdala of the brain of animals from different experimental groups

Double fluorescence immunohistochemistry: expression of NLRP3 (red), GFAP (green), DAPI (blue). The co-localization of NLRP3 with GFAP (yellow) in the amygdala in different experimental groups is shown with arrows: A – genetic model of Alzheimer's disease (line Tg 6799); B – control group (line C57BL/6); C – animals after intrahippocampal introduction of  $\beta$ -amyloid; D – sham-operated animals. Magnification  $\times 10$

определено количество GFAP-иммунопозитивных астроцитов, экспрессирующих инфламмасомы NLRP3. Так, у животных с генетической моделью БА количество GFAP/NLRP3+ клеток составило  $13,55 \pm 2,01$ , что статистически достоверно не отличалось от показателей животных контрольной группы –  $10,25 \pm 1,75$  ( $p=0,731$ ) (рис. 1). При этом экспрессия GFAP+ клеток также статистически значимо не изменялась у животных с генетической моделью БА ( $18,20 \pm 3,25$ ) по сравнению с животными контрольной группы ( $14,50 \pm 1,78$ ) ( $p=0,172$ ).

Не было выявлено различий в экспрессии GFAP/NLRP3+ клеток при проведении ложной операции  $5,2 \pm 0,82$  и при моделировании  $A\beta$ -индуцированной БА  $6,56 \pm 1,33$  ( $p=0,645$ ). Одновременно с этим, моделирование БА не оказывало значимого влияния ( $p=0,438$ ) на экспрессию GFAP+ клеток ( $11,63 \pm 1,97$ ) по сравнению с ложнопериоперированными животными ( $9,55 \pm 1,07$ ) ( $p=0,616$ ) (рис. 1).

Иная картина наблюдалась при исследовании экспрессии инфламмасом NLRP3 на зрелых гранулярных нейронах. У животных с генетической моделью БА выявлено статистически значимое ( $p=0,043$ ) повышение NeuN/NLRP3+ клеток в миндалине головного мозга ( $29,05 \pm 2,67$ ) по срав-



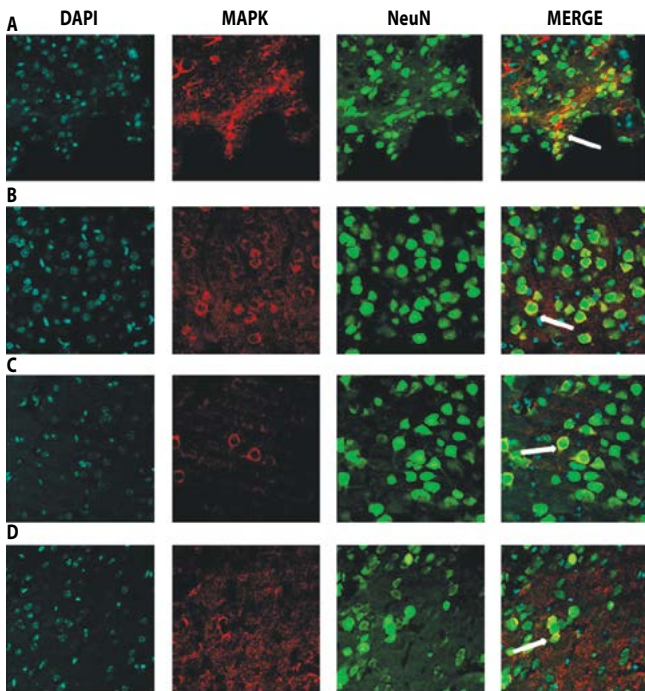
**Рис. 2.** Экспрессия NLRP3 на нейронах в миндалине головного мозга животных разных экспериментальных групп

Двойное иммунофлуоресцентное окрашивание: экспрессия NLRP3+ клеток (красный), NeuN+ клеток (зеленый), DAPI-ядра (голубой). Стрелки показывают ко-локализацию NLRP3 с NeuN (желтый) в миндалине головного мозга в экспериментальных группах: А – животные с генетической моделью болезни Альцгеймера (линия Tg 6799); В – контрольная группа (линия C57BL/6); С – животные с интрагиппокампулярным введением  $\beta$ -амилоида; D – ложнопериоперированные животные. Увеличение  $\times 10$

#### Fig. 2. Expression of NLRP3 on neurons in the amygdala of the brain of animals from different experimental groups

Double fluorescence immunohistochemistry: expression of NLRP3 (red), NeuN (green), DAPI (blue). The co-localization of NLRP3 with NeuN (yellow) in the amygdala of animals from different experimental groups is shown with arrows: A – genetic model of Alzheimer's disease (line Tg 6799); B – control group (line C57BL/6); C – animals after intrahippocampal introduction  $\beta$ -amyloid; D – sham-operated animals. Magnification  $\times 10$





**Рис. 3. Экспрессия MAPK на нейронах в миндалине головного мозга животных разных экспериментальных групп**  
Двойное иммунофлуоресцентное окрашивание: экспрессия MAPK+ клеток (красный), NeuN+клеток (зеленый), DAPI-ядра (голубой). Стрелки показывают ко-локализацию MAPK с NeuN (желтый) в миндалине головного мозга в экспериментальных группах: А – животные с генетической моделью болезни Альцгеймера (линия Tg 6799); В – контрольная группа (линия C57BL/6); С – животные с интрагиппокампальным введением β-амилоида; D – ложно-оперированные животные. Увеличение ×10

**Fig. 3. Expression of MAPK on neurons in the amygdala of the brain of animals from different experimental groups**  
Double fluorescence immunohistochemistry: expression of MAPK (red), NeuN (green), DAPI (blue). The co-localization of MAPK with NeuN (yellow) in the amygdala of animals from different experimental groups is shown with arrows. А – genetic model of Alzheimer's disease (line Tg 6799); В – control group (line C57BL/6); С – animals after intrahippocampal introduction β-amyloid; D – sham-operated animals. Magnification ×10

нению с животными контрольной группы ( $17,10 \pm 1,95$ ) (рис. 2). Моделирование нейродегенерации путем интрагиппокампального введения Аβ вызвало статистически значимое увеличение количества NeuN+/NLRP1+ клеток в миндалине ( $34,90 \pm 4,03$ ) по сравнению с ложнооперированными животными ( $19,09 \pm 2,01$ ) ( $p=0,021$ ) (рис. 2).

При изучении уровня экспрессии MAPK после моделирования А-индуцированной нейродегенерации выявлено статистически значимое снижение экспрессии MAPK в зрелых гранулярных нейронах в миндалине головного мозга ( $5,97 \pm 0,66$ ) по сравнению с ложнооперированными животными ( $13,25 \pm 2,65$ ) ( $p=0,018$ ) (рис. 3). У животных с генетической моделью БА также отмечалось статистически значимое снижение экспрессии MAPK в зрелых гранулярных нейронах в миндалине ( $5,05 \pm 0,90$ ) по сравнению с контрольной группой ( $12,25 \pm 1,13$ ) ( $p=0,031$ ) (рис. 3).

## Обсуждение

Хроническое осаждение Аβ стимулирует активацию клеток микроглии и провоспалительных цитокинов, что наблюдается при развитии БА [15]. Одними из главных медиаторов

воспаления, которые вносят свой вклад в развитие широкого спектра сосудистых, метаболических и неврологических заболеваний, являются некоторые цитокины – интерлейкины ИЛ-1α, ИЛ-1β и ИЛ-18 [16]. Секретия провоспалительных цитокинов регулируется каспазой-1, активность которой в свою очередь контролируется инфламмасомами NLRP3 [17].

Ранее у NLRP3- и каспаза-1-нокаутных мышей с генетическими мутациями, связанными с развитием семейной формы БА, было выявлено отсутствие нарушений пространственной памяти и других осложнений, наблюдаемых при БА, а также показано сокращение активности каспазы-1 и интерлейкина-1β на фоне снижения отложения Аβ [18].

Нейроны экспрессируют инфламмасы *in vivo* и *in vitro* в ответ на острую травму, травму мозга, стресс и в моделях нейровоспаления и нейродегенеративных заболеваний на животных. Так, показано, что при БА наблюдалось 25–30-кратное увеличение экспрессии иммунопозитивных нейронов, экспрессирующих инфламмасы NLRP1 [19]. В дополнении к этому увеличению NLRP1/NeuN+ клеток наблюдается и у трансгенных мышей APP<sup>swe</sup>/PS1<sup>dE9</sup> [20]. Кроме того, введение в культуру клеток (нейронов) β-амилоида индуцирует NLRP1-опосредованный пироптоз (вид программируемой некротической гибели клетки, при котором в результате активации каспазы-1 происходит нарушение целостности плазматической мембраны и быстрое высвобождение наружу содержимого клетки) [21].

Астроциты также способны экспрессировать ИЛ-1β, NLRP1, NLRP3, NLRP4 *in vivo* и *in vitro*, что может способствовать развитию воспалительного при нейродегенеративных заболеваниях [22, 23]. У пациентов со спорадической формой БА наблюдалось значительное повышение уровня экспрессии NLRP4 в астроцитах, что в свою очередь способствует развитию воспаления, окислительного стресса, апоптоза и, как следствие, прогрессированию заболевания. Кроме того, пальмитат (насыщенная жирная кислота, являющаяся главным компонентом диеты с высоким содержанием жиров) индуцирует активацию NLRP4 и экспрессию ИЛ-1β в культуре астроцитов [24].

Астроциты играют важную роль в защите от окислительного стресса в головном мозге, что напрямую связано с активацией инфламмасом. Так, нарушение расщепления белка 2, который регулирует производство активных форм кислорода, приводит к запуску воспалительного процесса через активацию инфламмасы NLRP3 на фоне увеличения астроцитов [25].

В связи с вышесказанным наблюдаемое нами у животных с экспериментальной БА повышение экспрессии инфламмасы NLRP3 на зрелых гранулярных нейронах, но не на астроцитах, свидетельствует об активации воспалительного процесса, инициация которого знаменуется вовлечением в патологический процесс преимущественно нейронов. Тем самым провоцируется запуск каскада патологических реакций, приводящих к окислительному стрессу, митохондриальной дисфункции, гибели нейронов и, как следствие, прогрессированию заболевания.

Резистентность к инсулину характеризуется хронической гиперинсулинемией на периферии, снижением уровня инсулина в головном мозге, а также патологическими изме-

нениями активности инсулина. Как известно, инсулин модулирует не только периферический метаболизм глюкозы, но и нормальное функционирование головного мозга, поэтому дисрегуляция инсулина, наблюдаемая при ожирении и сахарном диабете, оказывает негативное воздействие на функции мозга [26]. Согласно последним исследованиям, резистентность к инсулину повышает риск развития дефицита памяти и БА [27, 28].

Потенциальные механизмы, связывающие резистентность мозга к инсулину с патогенезом БА, включают деструктивные изменения в обработке белка-предшественника  $\beta$ -амилоида, нарушения инсулин-сигнальной трансдукции, приводящих в конечном итоге к дисфункции нейронов, синапсов и клеточной токсичности, а также окислительному стрессу и воспалению [29].

Механизм инсулин-сигнальной трансдукции через инсулиновые рецепторы реализуется по двум сигнальным путям, а именно: фосфатидилинозитол 3-киназный путь (PI3K/Акт-путь) и митоген-активируемый протеинкиназный путь (МАРК-путь). При этом, МАРК-путь в первую очередь регулирует неметаболические эффекты инсулина, такие как рост клеток, их пролиферацию, дифференциацию и выживание [30]. Кроме того, МАРК имеет ключевое значение в обучении и памяти [31]. Установлено, что инъекционное введение рутина животным с экспериментальной БА приводит к активации МАРК-пути,

ингибированию оксидативного стресса и увеличению антиоксидантной активности, тем самым подавляя нейротоксический эффект А $\beta$ , что находит свое отражение в улучшении памяти у животных [32].

Таким образом, выявленное нами снижение интенсивности экспрессии МАРК в клетках нейрональной природы в миндалине головного мозга у животных с экспериментальной БА может быть следствием нарушения инсулин-сигнальных механизмов в головном мозге, которые реализуются по МАРК-пути [33]. Это приводит к нарушению пролиферации, дифференцировки и выживания нейронов с последующим развитием нейровоспаления, что отражается в ярко выраженных деструктивных изменениях процессов обучения и запоминания.

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

**Источник финансирования**

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-10241.2016.7).

**Financial support**

The study was funded by the grant of the President of the Russian Federation given to Russian Leading Research Teams (НШ-10241.2016.7).

**Список литературы**

- Pierce A.L., Bullain S.S., Kawas C.H. Late-Onset Alzheimer Disease. *Neurol Clin.* 2017; 35: 283–293. DOI: 10.1016/j.ncl.2017.01.006. PMID: 28410660.
- Fessel J. Amyloid is essential but insufficient for Alzheimer causation: addition of subcellular cofactors is required for dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1002/gps.4730. PMID: 28509380.
- Gao Y., Tan L., Yu J.T., Tan L. Tau in Alzheimer's disease: Mechanisms and therapeutic strategies. *Curr Alzheimer Res.* 2017. [Epub ahead of print]. DOI: 10.2174/1567205014666170417111859. PMID: 28413986.
- Giri M., Zhang M., Lü Y. Genes associated with Alzheimer's disease: an overview and current status. *Clin Interv Aging.* 2016; 11: 665–681. DOI: 10.2147/CIA.S105769. PMID: 27274215.
- Waite L.M. Treatment for Alzheimer's disease: has anything changed? *Aust Prescr.* 2015; 38: 60–63. PMID: 26648618.
- Banks W.A., Owen J.B., Erickson M.A. Insulin in the brain: there and back again. *Pharmacol Ther.* 2012; 136: 82–93. DOI:10.1016/j.pharmthera.2012.07.006. PMID: 22820012.
- King G.L., Park K., Li Q. Selective Insulin Resistance and the Development of Cardiovascular Diseases in Diabetes: The 2015 Edwin Bierman Award Lecture. *Diabetes.* 2016; 65: 1462–1471. DOI: 10.2337/db16-0152. PMID: 27222390.
- Chen Y., Deng Y., Zhang B., Gong C.X. Deregulation of brain insulin signaling in Alzheimer's disease. *Neurosci Bull.* 2014; 30: 282–294. DOI:10.1007/s12264-013-1408-x. PMID: 24652456.
- Ghasemi R., Dargahi L., Haeri A. et al. Brain insulin dysregulation: implication for neurological and neuropsychiatric disorders. *Mol Neurobiol.* 2013; 47: 1045–1065. DOI:10.1007/s12035-013-8404-z. PMID: 23335160.
- Tong L., Balazs R., Thornton P.L., Cotman C.W. Beta-amyloid peptide at sublethal concentrations downregulates brain-derived neurotrophic factor functions in cultured cortical neurons. *Journal of Neuroscience.* 2004; 24: 6799–6809. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5463-03.2004. PMID: 15282285.
- Tan M.S., Yu J.T., Jiang T. et al. The NLRP3 inflammasome in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol.* 2013; 48: 875–882. DOI: 10.1007/s12035-013-8475-x. PMID: 23686772.
- Wen H., Gris D., Lei Y. et al. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. *Nat Immunol.* 2011; 12: 408–415. DOI: 10.1038/ni.2022. PMID: 21478880.
- Комлева Ю.А., Малиновская Н.А., Горина Я.В. и др. Экспрессия молекул CD38 и CD157 в олифакторных луковицах головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера. *Сибирское медицинское обозрение.* 2015; 5: 45–49.
- Encinas J.M., Enikolopov G. Identifying and Quantitating Neural Stem and Progenitor Cells in the Adult Brain. *Methods Cell Biol.* 2008; 85: 243–272. DOI: 10.1016/s0091-679x(08)85011-x. PMID: 18155466.

**References**

- Pierce A.L., Bullain S.S., Kawas C.H. Late-Onset Alzheimer Disease. *Neurol Clin.* 2017; 35: 283–293. DOI: 10.1016/j.ncl.2017.01.006. PMID: 28410660.
- Fessel J. Amyloid is essential but insufficient for Alzheimer causation: addition of subcellular cofactors is required for dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1002/gps.4730. PMID: 28509380.
- Gao Y., Tan L., Yu J.T., Tan L. Tau in Alzheimer's disease: Mechanisms and therapeutic strategies. *Curr Alzheimer Res.* 2017. [Epub ahead of print]. DOI: 10.2174/1567205014666170417111859. PMID: 28413986.
- Giri M., Zhang M., Lü Y. Genes associated with Alzheimer's disease: an overview and current status. *Clin Interv Aging.* 2016; 11: 665–681. DOI: 10.2147/CIA.S105769. PMID: 27274215.
- Waite L.M. Treatment for Alzheimer's disease: has anything changed? *Aust Prescr.* 2015; 38: 60–63. PMID: 26648618.
- Banks W.A., Owen J.B., Erickson M.A. Insulin in the brain: there and back again. *Pharmacol Ther.* 2012; 136: 82–93. DOI:10.1016/j.pharmthera.2012.07.006. PMID: 22820012.
- King G.L., Park K., Li Q. Selective Insulin Resistance and the Development of Cardiovascular Diseases in Diabetes: The 2015 Edwin Bierman Award Lecture. *Diabetes.* 2016; 65: 1462–1471. DOI: 10.2337/db16-0152. PMID: 27222390.
- Chen Y., Deng Y., Zhang B., Gong C.X. Deregulation of brain insulin signaling in Alzheimer's disease. *Neurosci Bull.* 2014; 30: 282–294. DOI: 10.1007/s12264-013-1408-x. PMID: 24652456.
- Ghasemi R., Dargahi L., Haeri A. et al. Brain insulin dysregulation: implication for neurological and neuropsychiatric disorders. *Mol Neurobiol.* 2013; 47: 1045–1065. DOI:10.1007/s12035-013-8404-z. PMID: 23335160.
- Tong L., Balazs R., Thornton P.L., Cotman C.W. Beta-amyloid peptide at sublethal concentrations downregulates brain-derived neurotrophic factor functions in cultured cortical neurons. *Journal of Neuroscience.* 2004; 24: 6799–6809. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5463-03.2004. PMID: 15282285.
- Tan M.S., Yu J.T., Jiang T. et al. The NLRP3 inflammasome in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol.* 2013; 48: 875–882. DOI: 10.1007/s12035-013-8475-x. PMID: 23686772.
- Wen H., Gris D., Lei Y. et al. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. *Nat Immunol.* 2011; 12: 408–415. DOI: 10.1038/ni.2022. PMID: 21478880.
- Komleva Yu.A., Malinovskaya N.A., Gorina Ya.V. et al. [Expression of CD38 and CD157 molecules in olfactory bulbs of the brain in experimental Alzheimer's disease]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2015; 5: 45–49. (In Russ.)
- Encinas J.M., Enikolopov G. Identifying and Quantitating Neural Stem and Progenitor Cells in the Adult Brain. *Methods Cell Biol.* 2008; 85: 243–272. DOI: 10.1016/s0091-679x(08)85011-x. PMID: 18155466.

15. Prinz M., Priller J., Sisodia S.S., Ransohoff R.M. Heterogeneity of CNS myeloid cells and their roles in neurodegeneration. *Nature Neurosci.* 2011; 14: 1227–1235. DOI: 10.1038/nn.2923. PMID: 21952260.
16. Brough D., Denes A. Interleukin-1alpha and brain inflammation. *IUBMB Life* 2015; 67: 323–330. DOI: 10.1002/iub.1377. PMID: 25906979.
17. Dinarello C.A. Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 447S–455S. PMID: 16470011.
18. Heneka M.T., Kummer M.P., Stutz A. et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature.* 2013; 493: 674–678. DOI: 10.1038/nature11729. PMID: 23254930.
19. Kaushal V., Dye R., Pakavathkumar P. et al. Neuronal NLRP1 inflammasome activation of Caspase-1 coordinately regulates inflammatory interleukin-1-beta production and axonal degeneration-associated Caspase-6 activation. *Cell Death Differ.* 2015; 22: 1676–1686. DOI:10.1038/cdd.2015.16. PMID: 25744023.
20. Bergsbaken T., Fink S.L., Cookson B.T. Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nat Rev Microbiol.* 2009; 7: 99–109.
21. Tan M.S., Tan L., Jiang T. et al. Amyloid- $\beta$  induces NLRP1-dependent neuronal pyroptosis in models of Alzheimer's disease. *Cell Death Dis.* 2014; 5: e1382. DOI: 10.1038/nrmicro2070. PMID: 19148178.
22. Johann S., Heitzer M., Kanagaratnam M. et al. NLRP3 inflammasome is expressed by astrocytes in the SOD1 mouse model of ALS and in human sporadic ALS patients. *Glia.* 2015; 63: 2260–2273. DOI: 10.1002/glia.22891. PMID: 26200799.
23. Lau L.T., Yu A.C. Astrocytes produce and release interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and interferon-gamma following traumatic and metabolic injury. *J Neurotrauma* 2001; 18: 351–359. DOI: 10.1089/08977150151071035. PMID: 11284554.
24. Liu L., Chan C. IPAF inflammasome is involved in interleukin-1beta production from astrocytes, induced by palmitate; implications for Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 2014; 35: 309–321. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.08.016. PMID: 24054992.
25. Hass D.T., Barnstable C.J. Uncoupling protein 2 in the glial response to stress: implications for neuroprotection. *Neural Regen Res.* 2016; 11: 1197–1200. DOI: 10.4103/1673-5374.189159. PMID: 27651753.
26. Kothari V., Luo Y., Tornabene T. et al. High fat diet induces brain insulin resistance and cognitive impairment in mice. *Biochim Biophys Acta.* 2017; 1863: 499–508. DOI: 10.1016/j.bbdis.2016.10.006. PMID: 27771511.
27. Schrijvers E.M., Witteman J.C., Sijbrands E.J. et al. Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease: the Rotterdam Study. *Neurology.* 2010; 75: 1982–1987. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ffe4f6. PMID: 21115952.
28. Macesic M., Lalic N.M., Kostic V.S. et al. Impaired Insulin Sensitivity And Secretion In Patients With Alzheimer's Disease: The Relationship With Other Atherosclerosis Risk Factors. *Curr Vasc Pharmacol.* 2017; 15: 158–166. DOI: 10.2174/1570161114666160905170644. PMID: 27599805.
29. Kandimalla R., Thirumala V., Reddy P.H. Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal. *Biochim Biophys Acta.* 2017; 1863: 1078–1089. DOI: 10.1016/j.bbdis.2016.08.018. PMID: 27567931.
30. Cusi K., Maezono K., Osman A. et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest.* 2000; 105:311–320. PMID: 10675357.
31. Gyurkó M.D., Steták A., Söti C., Csermely P. Multitarget network strategies to influence memory and forgetting: the Ras/MAPK pathway as a novel option. *Mini Rev Med Chem.* 2015; 15: 696–704. PMID: 25694072.
32. Moghbelinejad S., Nassiri-Asl M., Farivar T.N. et al. Rutin activates the MAPK pathway and BDNF gene expression on beta-amyloid induced neurotoxicity in rats. *Toxicol Lett.* 2014; 224: 108–113. DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.10.010. PMID: 24148604.
33. Zeng Y., Zhang L., Hu Z. Cerebral insulin, insulin signaling pathway, and brain angiogenesis. *Neurol Sci.* 2016; 37: 9–16. DOI:10.1007/s10072-015-2386-8. PMID: 26442674.
15. Prinz M., Priller J., Sisodia S.S., Ransohoff R.M. Heterogeneity of CNS myeloid cells and their roles in neurodegeneration. *Nature Neurosci.* 2011; 14: 1227–1235. DOI: 10.1038/nn.2923. PMID: 21952260.
16. Brough D., Denes A. Interleukin-1alpha and brain inflammation. *IUBMB Life* 2015; 67: 323–330. DOI: 10.1002/iub.1377. PMID: 25906979.
17. Dinarello C.A. Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 447S–455S. PMID: 16470011.
18. Heneka M.T., Kummer M.P., Stutz A. et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature.* 2013; 493: 674–678. DOI: 10.1038/nature11729. PMID: 23254930.
19. Kaushal V., Dye R., Pakavathkumar P. et al. Neuronal NLRP1 inflammasome activation of Caspase-1 coordinately regulates inflammatory interleukin-1-beta production and axonal degeneration-associated Caspase-6 activation. *Cell Death Differ.* 2015; 22: 1676–1686. DOI:10.1038/cdd.2015.16. PMID: 25744023.
20. Bergsbaken T., Fink S.L., Cookson B.T. Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nat Rev Microbiol.* 2009; 7: 99–109.
21. Tan M.S., Tan L., Jiang T. et al. Amyloid- $\beta$  induces NLRP1-dependent neuronal pyroptosis in models of Alzheimer's disease. *Cell Death Dis.* 2014; 5: e1382. DOI: 10.1038/nrmicro2070. PMID: 19148178.
22. Johann S., Heitzer M., Kanagaratnam M. et al. NLRP3 inflammasome is expressed by astrocytes in the SOD1 mouse model of ALS and in human sporadic ALS patients. *Glia.* 2015; 63: 2260–2273. DOI: 10.1002/glia.22891. PMID: 26200799.
23. Lau L.T., Yu A.C. Astrocytes produce and release interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and interferon-gamma following traumatic and metabolic injury. *J Neurotrauma* 2001; 18: 351–359. DOI: 10.1089/08977150151071035. PMID: 11284554.
24. Liu L., Chan C. IPAF inflammasome is involved in interleukin-1beta production from astrocytes, induced by palmitate; implications for Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 2014; 35: 309–321. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.08.016. PMID: 24054992.
25. Hass D.T., Barnstable C.J. Uncoupling protein 2 in the glial response to stress: implications for neuroprotection. *Neural Regen Res.* 2016; 11: 1197–1200. DOI: 10.4103/1673-5374.189159. PMID: 27651753.
26. Kothari V., Luo Y., Tornabene T. et al. High fat diet induces brain insulin resistance and cognitive impairment in mice. *Biochim Biophys Acta.* 2017; 1863: 499–508. DOI: 10.1016/j.bbdis.2016.10.006. PMID: 27771511.
27. Schrijvers E.M., Witteman J.C., Sijbrands E.J. et al. Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease: the Rotterdam Study. *Neurology.* 2010; 75: 1982–1987. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ffe4f6. PMID: 21115952.
28. Macesic M., Lalic N.M., Kostic V.S. et al. Impaired Insulin Sensitivity And Secretion In Patients With Alzheimer's Disease: The Relationship With Other Atherosclerosis Risk Factors. *Curr Vasc Pharmacol.* 2017; 15: 158–166. DOI: 10.2174/1570161114666160905170644. PMID: 27599805.
29. Kandimalla R., Thirumala V., Reddy P.H. Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal. *Biochim Biophys Acta.* 2017; 1863: 1078–1089. DOI: 10.1016/j.bbdis.2016.08.018. PMID: 27567931.
30. Cusi K., Maezono K., Osman A. et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest.* 2000; 105: 311–320. PMID: 10675357.
31. Gyurkó M.D., Steták A., Söti C., Csermely P. Multitarget network strategies to influence memory and forgetting: the Ras/MAPK pathway as a novel option. *Mini Rev Med Chem.* 2015; 15: 696–704. PMID: 25694072.
32. Moghbelinejad S., Nassiri-Asl M., Farivar T.N. et al. Rutin activates the MAPK pathway and BDNF gene expression on beta-amyloid induced neurotoxicity in rats. *Toxicol Lett.* 2014; 224: 108–113. DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.10.010. PMID: 24148604.
33. Zeng Y., Zhang L., Hu Z. Cerebral insulin, insulin signaling pathway, and brain angiogenesis. *Neurol Sci.* 2016; 37: 9–16. DOI:10.1007/s10072-015-2386-8. PMID: 26442674.

**Информация об авторах:** Горина Яна Валерьевна – к.фарм.н., доц. каф. биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; e-mail: yana\_20@bk.ru;  
Лопатина О.Л. – к.б.н., доц. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;  
Комлева Ю.К. – к.м.н., доц. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;  
Черных А.И. – врач, Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона, Красноярск, Россия;  
Салмина А.Б. – д.м.н., проф., зав. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия.

**Information about the authors:** Yana V. Gorina, PhD, Associate Professor, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. 660022, Russia, Krasnoyarsk, ul. Partizana Zheleznyaka, d. 1. e-mail: yana\_20@bk.ru;  
Ol'ga L. Lopatina, PhD, Associate Professor, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;  
Yuliya K. Komleva, PhD, Associate Professor, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;  
Anatoliy I. Chernykh, Physician, Krasnoyarsk City Hospital №20 named after I.S. Berzon, Krasnoyarsk, Russia;  
Alla B. Salmina, D.Sci.(Med.), prof., Head of the Department of biochemistry with courses of medical, pharmacological and toxicological chemistry, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia.

# Видеонистагмография в диагностике глазодвигательных нарушений

А.И. Белякова-Бодина<sup>1</sup>, Е.В. Бриль<sup>2</sup>, О.С. Зимнякова<sup>2</sup>, М.А. Аникина<sup>2</sup>, А.Г. Брутян<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

*Видеонистагмография (ВНГ) – динамически развивающийся метод объективной количественной регистрации движений глаз при различных неврологических заболеваниях, имеющий ряд преимуществ по сравнению с методиками, которые использовались ранее. В обзоре приведены основы метода, описаны наиболее распространенные тесты на различные движения глаз. Освещены принципы исследования саккад различных типов (включая просаккады, антисаккады, саккады по памяти и произвольные саккады), а также других видов движений глаз – плавного слежения, оптокинетического нистагма. Рассмотрено, какие показатели оцениваются в каждом случае, каковы возможные отклонения в анализируемых параметрах, регистрируемые при проведении видеонистагмографии у пациентов с неврологическими заболеваниями. Приведены данные опубликованных ранее исследований, позволяющие ожидать развития методики для пресимптоматической и ранней дифференциальной диагностики ряда заболеваний, рассмотрено влияние прогрессирования различных заболеваний на показатели видеонистагмографии и их изменение под воздействием терапии. Обсуждается ценность получаемых данных для неврологов, а также невозможность объективной оценки ряда параметров глазодвигательных нарушений при рутинном неврологическом осмотре. Растущий интерес к методике и совершенствование технологии предполагает дальнейшее ее развитие и внедрение в клинику, в том числе для исследования глазодвигательной системы при нарушении когнитивных функций и исполнительской моторной функции.*

**Ключевые слова:** видеонистагмография, глазодвигательные нарушения, саккады, нейродегенеративные заболевания, диагностика.

**Для цитирования:** Белякова-Бодина А.И., Бриль Е.В., Зимнякова О.С. и др. Видеонистагмография в диагностике глазодвигательных нарушений. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(4): 52–64.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.6

## Videonystagmography in the diagnosis of oculomotor disorders

Alexandra I. Belyakova-Bodina<sup>1</sup>, Ekaterina V. Bril<sup>2</sup>, Olga S. Zimnyakova<sup>2</sup>, Marina A. Anikina<sup>2</sup>, Amayak G. Broutyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>A.I. Burnazyan Federal Medical and Biophysical Center, Moscow, Russia

*Videonystagmography is a dynamically developing method of objective quantitative eye movement recording in various neurological diseases which has a few advantages over those used previously. The review describes the basics of the method and the most commonly used tests for a number of eye movements. The principles of research into various types of saccades, including pro-saccades, antisaccades, memory-guided saccades and voluntary saccades, as well as other types of eye movements such as smooth pursuit and optokinetic nystagmus, are also covered. Reviewed are parameters which need to be assessed in each case, with possible deviations in these parameters to be recorded during videonystagmography in patients with neurological diseases. Data from previously published studies allowing to anticipate the development of a technique that would enable the presymptomatic and early differential diagnosis of a number of diseases are presented. The review also considers the potential influence of the disease progression, as well as of therapeutic interventions, on the parameters assessed during videonystagmography.*

**Keywords:** videonystagmography, oculomotor disorders, saccades, neurodegenerative diseases, diagnosis.

**For citation:** Belyakova-Bodina A.I., Bril E.V., Zimnyakova O.S. et al. [Videonystagmography in the diagnosis of oculomotor disorders]. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2017; 11(4): 52–64.

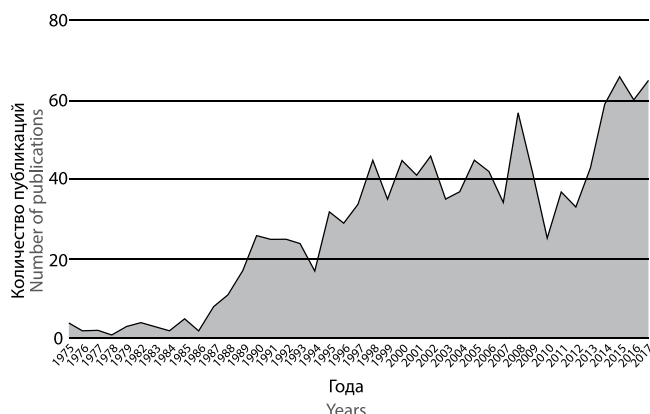
DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.6

### Введение

Глазодвигательные нарушения – частые симптомы широкого спектра неврологических заболеваний. Анатомия глазодвигательной системы включает множество структур, и повреждение каждой из них в ходе патологического процесса может проявляться теми или иными нарушениями. Часто

эти нарушения очевидны и легко выявляются при рутинном неврологическом осмотре. Однако даже в этом случае объективная количественная оценка их затруднена, разнится от исследователя к исследователю и от осмотра к осмотру. Это связано как с субъективностью оценки (часто используются такие понятия, как «нарушен», «замедлен»), так и с невозможностью точного воспроизведения тестов (например,

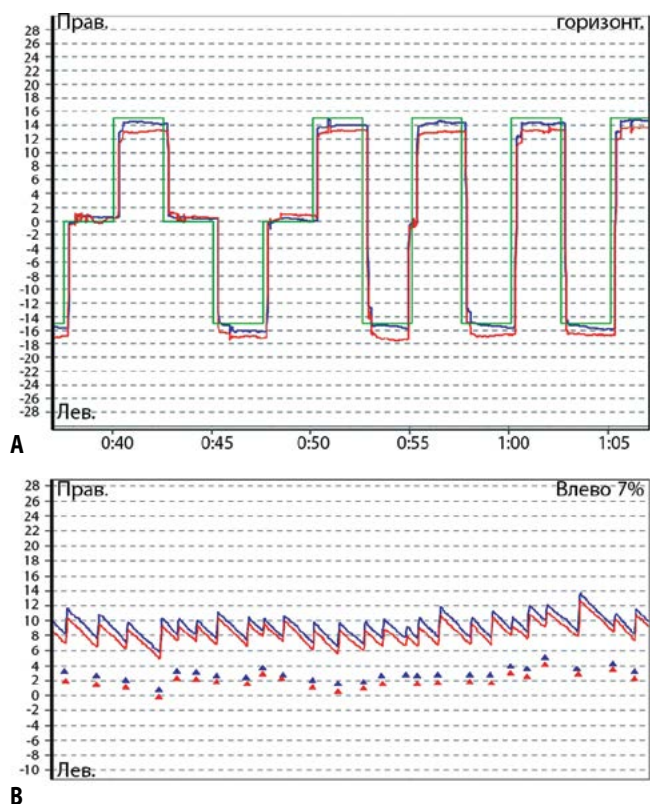




**Рис. 1.** Статистика по количеству публикаций в базе PubMed по запросу "Saccades neurology" за период с 1975 по 2017 гг. Обращает на себя внимание общая тенденция к росту числа научных работ по данной проблематике с формированием нового пика интереса за последние несколько лет

**Fig. 1.** The statistics on the number of publications in the PubMed database for the query "Saccades neurology" for the period from 1975 to 2017

It is of note that there has been a general trend towards an increase in the number of publications on this topic, with the formation of a new peak of interest over the past few years



**Рис. 2.** Примеры графического представления траектории движения глаз в ходе выполнения некоторых ВНГ тестов и фрагмент исходных данных А – горизонтальные просаккады; В – горизонтальный оптокинетический тест; С – плавное слежение по горизонтали; D – кадр из исходного видеофайла. Салатовая кривая в пунктах А и В – траектория движения стимула. На всех графиках синяя кривая – траектория движения левого глаза, красная – правого. По оси абсцисс на графиках отложено время в секундах, по оси ординат – отклонение положения в градусах. Стрелками в пункте В обозначено направление быстрой фазы оптокинетического нистагма

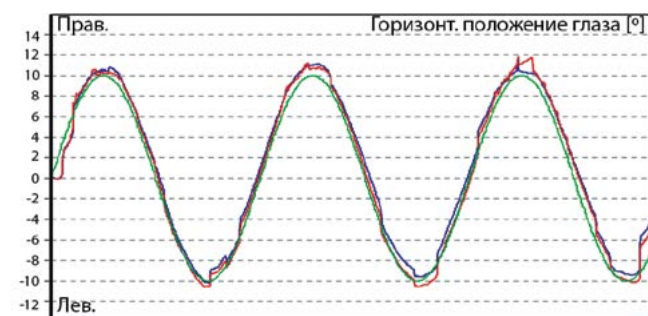
**Fig. 2.** Examples of a graphical representation of the eye trajectory during the performance of VNG tests and a fragment of the original data A – horizontal pro-saccades; B – a horizontal optokinetic test; C – horizontal smooth pursuit; D – a frame from the original video file. The light-green curve in points A and B represents the trajectory of the stimulus. On all graphs, the blue and red curves represent the trajectory of the left and right eye movement, respectively. Time (seconds) and the deviation of the position (degrees) are plotted on the graphs along the abscissa and the ordinate axes, respectively. The arrows in point B indicate the direction of the fast phase of the optokinetic nystagmus

изменение скорости движения неврологического молоточка или угла, на который он отклоняется). В таком случае сложно оценить изменения в динамике, особенно если между приемами прошло длительное время. В клинической практике часто встречаются слабовыраженные изменения, они могут быть кратковременными, нестойкими, трудноуловимыми или недоступными оценке невооруженным глазом. Развитие технологий привело к появлению методики видеонистагмографии (ВНГ), которая позволила осуществлять тестирование с точно заданными параметрами, фиксировать движение глаз высокоразрешающими камерами с возможностью повторного просмотра видеозаписей, в том числе в замедленном режиме, получать графические данные и точные количественные показатели, сравнивать их с накопленными нормативными данными и оценивать в динамике.

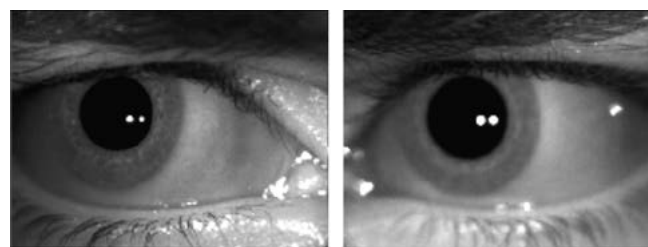
ВНГ широко применяется у пациентов с жалобами на головокружение и неустойчивость (зачастую – в практике отоневрологов), однако в настоящее время отмечается пик интереса к использованию этой методики для диагностики и других неврологических заболеваний (рис. 1).

### Основы видеонистагмографии

Принцип исследования основан на видеофиксации движения одного или обоих глаз с использованием инфра-



C

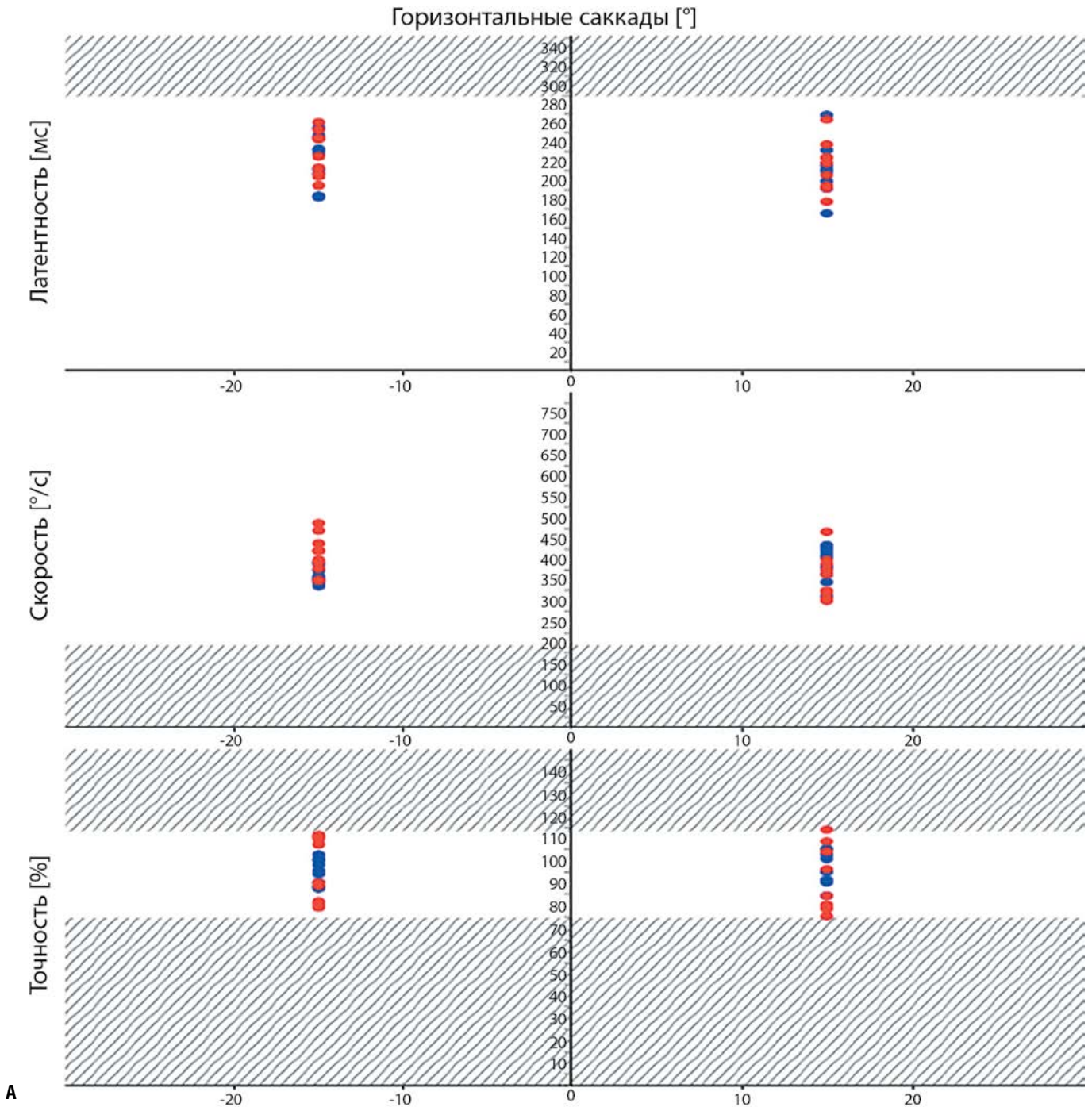


D

красных камер, закрепленных на специальных очках. В дальнейшем с помощью компьютерной системы производится автоматическое распознавание зрачка с восстановлением траектории его движения. Алгоритмы распознавания зрачка основаны на контрасте между зрачком и радужкой, который более выражен в инфракрасном свете [1]. В зависимости от конкретного метода обработки видеоданных определяется либо центр зрачка, либо его границы [2]. Использование инфракрасных камер позволяет также исследовать движения открытых глаз в темноте, при устранении фиксации взора. Полученные данные представляются графически, по отношению ко времени теста и амплитуде движения (рис. 2).

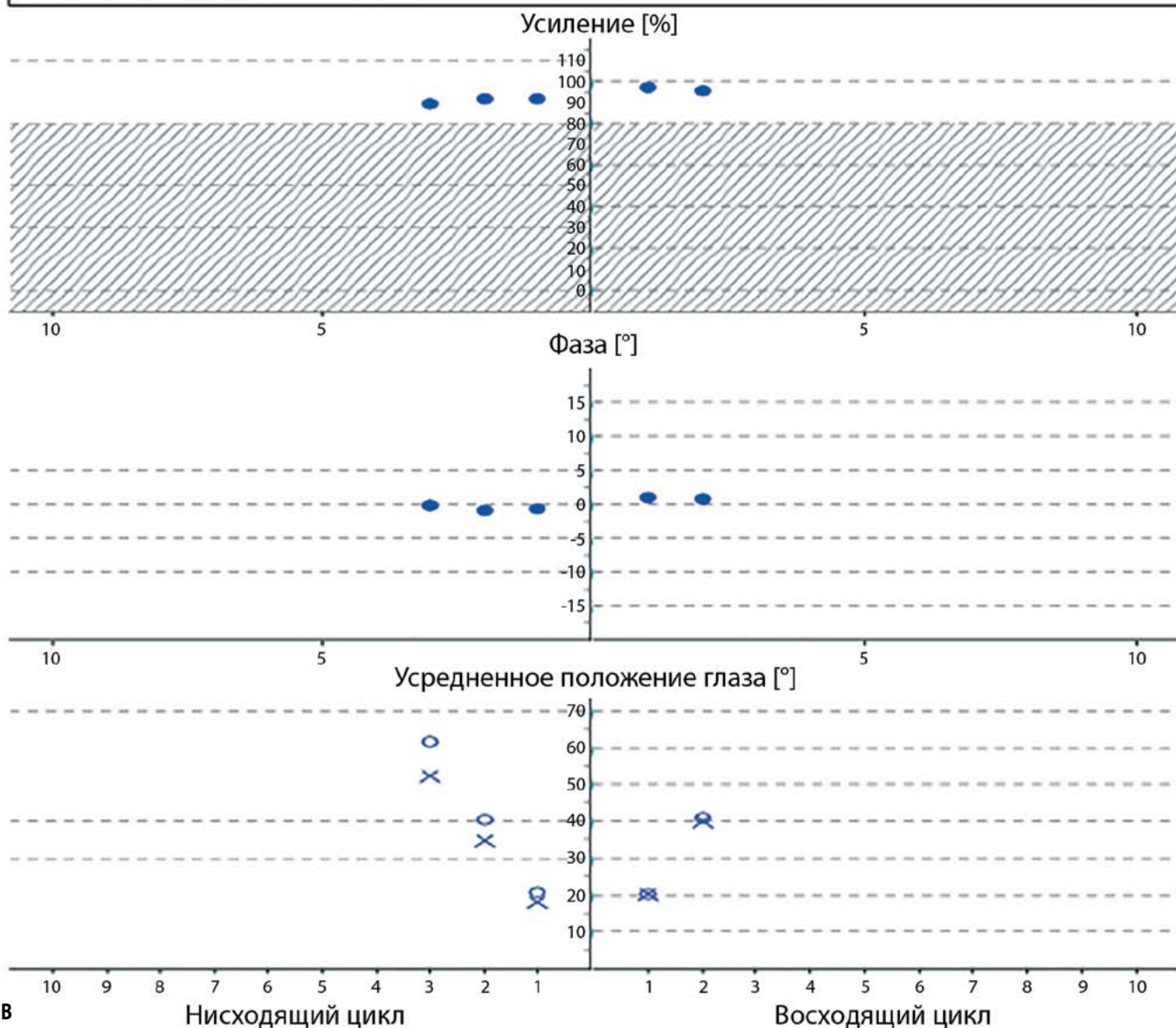
В зависимости от конкретного теста производится математическая обработка полученных данных (рис. 3), однако возможно и необходимо дополнять автоматическую обработку визуальным анализом кривых.

Также доступен повторный просмотр исходного видео высокого качества. Данные представляются отдельно по вертикальному и горизонтальному компонентам движений глаз. Некоторые системы позволяют распознавать и оценивать торсионные движения глазных яблок. Корректная калибровка системы может быть затруднена или невозможна в случае наличия у пациента ограничения объема движений глаз, невозможности фиксации на одной точке





	Правый глаз	Левый глаз
Ослабевание цикла [%]	89	90
Усиление цикла [%]	95	96
Разница сторон	3	2
СМФ Down Cycle [°/s]	12	13
СМФ Up Cycle [°/s]	14	15



**Рис. 3. Примеры количественных показателей, получаемых в процессе автоматической обработки данных ВНГ**

А – показатели по горизонтальным саккадам на стимулы амплитудой 15 и 30 градусов. По оси абсцисс отложена амплитуда стимулов в градусах, причем положительные значения соответствуют саккадам вверх, отрицательные – вниз. Синими точками обозначены данные по левому глазу, красными – по правому. Приводятся данные по латентности саккад в миллисекундах, скорости в градусах в секунду, точности в процентах; В – количественные показатели для оценки плавного слежения по горизонтали. На графиках представлена информация по левому глазу (синие точки). Точность слежения обозначена как «усиление», усредненное положение глаза помогает оценить степень саккадичности слежения (при полном отсутствии интрузии саккад кружки и крестики точно накладываются друг на друга; на представленном изображении слежение вниз носит незначительно саккадический характер)

**Fig. 3. Examples of quantitative parameters obtained in the process of automatic processing of VNG data**

A – Measures of horizontal saccades for stimuli with an amplitude of 15 and 30 degrees. The amplitude of the stimuli (degrees) is plotted along the abscissa, with positive and negative values corresponding to the upward and downward saccades, respectively. Blue dots denote measures for the left eye, and red dots denote those for the right eye. The data are presented as follow: milliseconds (ms) for latency of saccades, degree per second (deg/s) for speed, percent (%) for accuracy; B – quantitative measures of horizontal smooth pursuit. The graphs provide data for the left eye (blue dots). Tracking accuracy is indicated as "gain", the average position of the eye helps to estimate the degree of saccadic tracking (in the absence of saccade intrusion, circles and crosses are exactly superimposed on each other; tracking downward has a slightly saccadic character in the presented image)

в течение достаточного количества времени (например, при выраженном нистагме центрального происхождения). Пациенту даются инструкции следить за стимулами только глазами, оставляя при этом голову неподвижной. Стимулы могут подаваться на монитор компьютера или на проекционный экран. Предъявляются определенные требования к помещению, в котором проводится исследование: это должна быть затемненная тихая комната. Для корректной регистрации данных полная коррекция зрения не обязательна – достаточно различать стимул, четкости его отображения не требуется [2].

Существуют системы монокулярной фиксации и бинокулярные системы. В значительной части случаев достаточно данных по движению одного глаза, однако в случае нарушения содружественного движения глаз, как, например, при межъядерной офтальмоплегии, наличие бинокулярной регистрации принципиально важно.

Исторически предшественником ВНГ-исследования является электроокулография (ЭОГ) – исследование, позволяющее регистрировать изменение ориентации корнеально-ретиального потенциала. Он представляет собой разницу потенциалов между позитивно заряженной роговицей и негативно заряженной сетчаткой. Данный метод имеет ряд недостатков, например, корнеально-ретиальный потенциал разнится от испытуемого к испытуемому, может быть значительно снижен при некоторых патологических состояниях и варьирует в зависимости от различных факторов [3]. Однако в некоторых редких случаях ЭОГ имеет преимущество перед ВНГ. ЭОГ позволяет выполнять запись даже при закрытых глазах (что может быть актуально у пациентов с выраженной сонливостью, мешающей пациентам поддерживать глаза в открытом состоянии), у больных

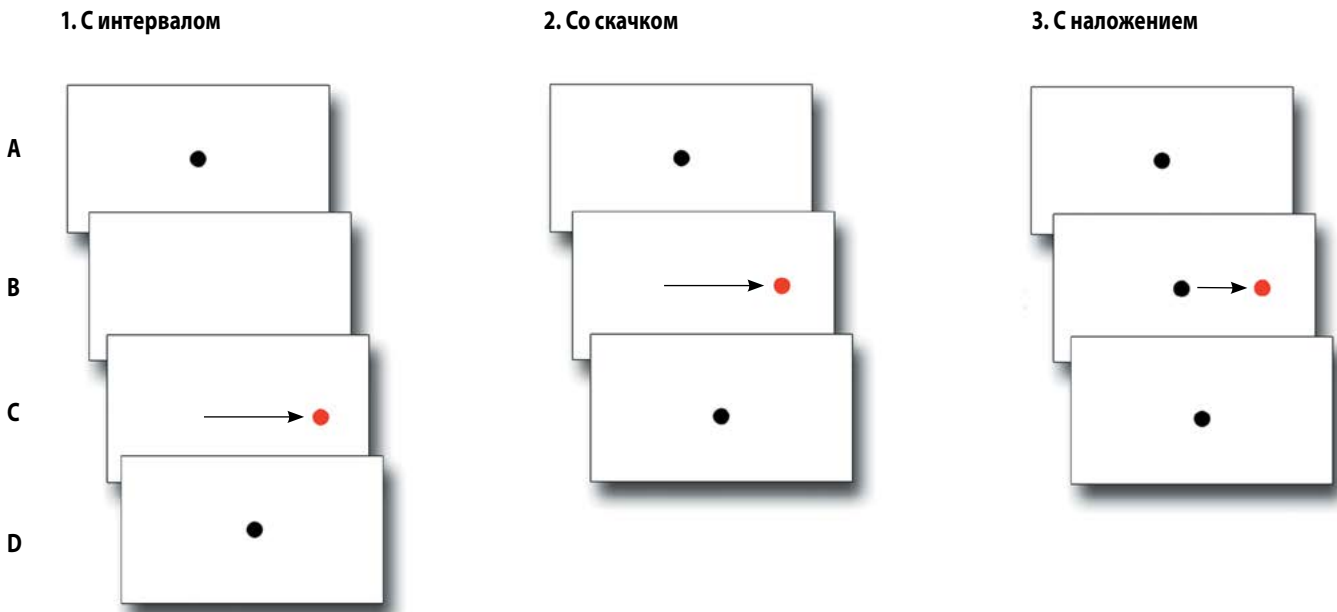
с птозом или значительным изменением формы зрачка (что затрудняет или делает невозможным распознавание зрачка на видео).

Для большинства ВНГ тестов получаемые результаты достаточно стабильны во времени и от сессии к сессии. Пилотное исследование саккад и плавного слежения у монозиготных близнецов показало значимую корреляцию всех исследуемых параметров в парах [4], однако необходимо дальнейшее исследование монозиготных и дизиготных близнецов для определения вклада наследственных и средовых факторов в показатели ВНГ.

Далее подробнее будут рассмотрены наиболее распространенные окуломоторные тесты, выполняющиеся в процессе ВНГ-исследования у неврологических больных.

### Рефлекторные саккады (просаккады)

Саккады – движения глаз, направленные на то, чтобы расположить глазное яблоко таким образом, чтобы спроецировать объект интереса на область наилучшего видения на сетчатке. Механизм саккад лежит в основе многих движений глаз, например, быстрая фаза оптокинетического нистагма по сути является саккадой, то же можно сказать и о вестибулоокулярном рефлексе. Саккады, вызываемые стимуляцией различных типов, отличаются друг от друга, в том числе по времени возникновения в процессе филогенеза и по структурам, которые оказываются задействованными в процессе их выполнения. Представляется возможным составление последовательности саккадных движений – от наиболее древних и рефлекторных до более произвольных. Вначале рассмотрим саккады, возникающие в ответ на предъявление эксцентрично расположенного зрительного стимула.



**Рис. 4. Схематическое представление теста на просаккады (рефлекторные саккады в ответ на зрительные стимулы)**  
1. Дизайн с использованием интервала без стимуляции. 2. Дизайн со скачкообразным движением стимула. 3. Дизайн с одновременной демонстрацией начальной точки и стимула. А – первоначальная фиксация взгляда; В – интервал без стимуляции; С – подача стимула; D – возвращение в исходное положение. Стрелкой обозначено направление саккады

**Fig. 4. Schematic representation of the pro-saccades test (reflex saccades in response to visual stimuli)**  
1. Test using intervals without stimulation. 2. Test with a jump-like movement of the stimulus. 3. Test with a simultaneous demonstration of the starting point and the stimulus. A – initial gaze fixation; B – interval without stimulation; C – stimulus presentation; D – return to the starting position. The arrow indicates the direction of the saccade

При исследовании рефлекторных саккад пациенту дается инструкция фиксировать взор на цели, внезапно меняющей свое положение на экране. Подаются стимулы различной амплитуды, вертикальные и горизонтальные саккады оцениваются отдельно. Для оценки саккад используется достаточное количество последовательных повторов, саккады в ответ на стимулы различной амплитуды и направления анализируются отдельно. Саккады, направленные эксцентрично, и саккады, возвращающие глаз в исходное положение взора перед собой, имеют различные латентности и пиковые скорости [5, 6], поэтому обычно анализируются центробежные саккады. Временной интервал между подачей двух стимулов должен случайно меняться в пределах заданных величин, чтобы исключить феномен антиципации. Данный феномен заключается в предвосхищении пациентом регулярно появляющегося стимула с генерацией им саккады незадолго до фактического появления стимула, что может исказить или сделать невозможной корректную оценку латентности саккад. Возможна подача нового стимула сразу после исчезновения старого, так что образуется скачок стимула (step), появление стимула при продолжающейся демонстрации центральной точки фиксации, при этом возника-

ет наложение (overlap) стимулов, или создание интервала (gap) между устранением предыдущего стимула и подачей нового (рис. 4). В случае создания интервала ожидается более короткая латентность саккад, чем при перекрывающейся стимуляции.

Саккады имеют фазный и тонический компонент. Фазный компонент направлен на инициацию и осуществление движения, в то время как тонический призван фиксировать глазное яблоко в новом положении, преодолевая упругие силы глазного яблока.

Саккады относятся к баллистическим движениям, не поддающимся коррекции во время осуществления. Это связано с их крайне малой длительностью: времени, за которое выполняются даже самые высокоамплитудные саккады, недостаточно для обработки вновь поступившей зрительной информации и генерации новой программы движения.

Для описания саккад используется несколько параметров, включая латентное время, скорость, длительность, амплитуду саккад (табл. 1).

Таблица 1. Количественные характеристики саккад

	Латентное время	Скорость	Амплитуда	Точность	Длительность
Определение	Время от предъявления стимула до начала движения глаз. Это время, необходимое для обработки поступающей зрительной информации, определения значимости стимула и необходимости инициации движения, программирования самого движения	Угол, на который отклоняется глаз за единицу времени. Возможно оценивать как среднюю скорость саккад, так и их пиковую скорость	Разница между положением глаза в начале саккады до положения, в котором саккада закончилась. Отражает смещение глазного яблока в результате саккады. От амплитуды саккады зависят ее латентность и скорость	Отношение амплитуды саккады к амплитуде стимула. Показатель, в значительной степени зависящий от качества калибровки системы	Время от начала саккады (достижения глазом некоей пороговой скорости, например, 30°/с) до окончания саккады (в соответствии с установленными критериями). Наименее часто оцениваемый показатель, находящийся в зависимости от скорости и амплитуды
Единицы измерения	мс	°/с	°	%	мс
Примерные нормативные значения	около 200	до 500	обычно не более 60	около 100	до 100 мс

Table 1. Quantitative characteristics of saccades

	Latent Time	Speed	Amplitude	Accuracy	Duration
Definition	Time from the presentation of the stimulus to the beginning of eye movement. This is the time necessary to process incoming visual information, determine the significance of the stimulus and the need to initiate movement, and to program the movement itself	The angle of eye deviation per unit of time. It is possible to estimate both the average speed of the saccades and their peak speed	The difference between the position of the eye at the beginning of the saccade and the position in which the saccade ended. Reflects the displacement of the eyeball as a result of the saccade. The amplitude of the saccade depends on its latency and speed	The ratio of the saccade amplitude to the stimulus amplitude. This measure is largely dependent on the quality of the calibration of the system	Time from the beginning of the saccade (reaching the eye with a certain threshold velocity, e.g. 30°/s) until the end of the saccade (in accordance with the established criteria). The least frequently assessed indicator which depends on the speed and amplitude
Units	ms	°/c	°	%	ms
Approximate normative values	about 200	up to 500	usually no more than 60	about 100	up to 100 ms



1. С интервалом

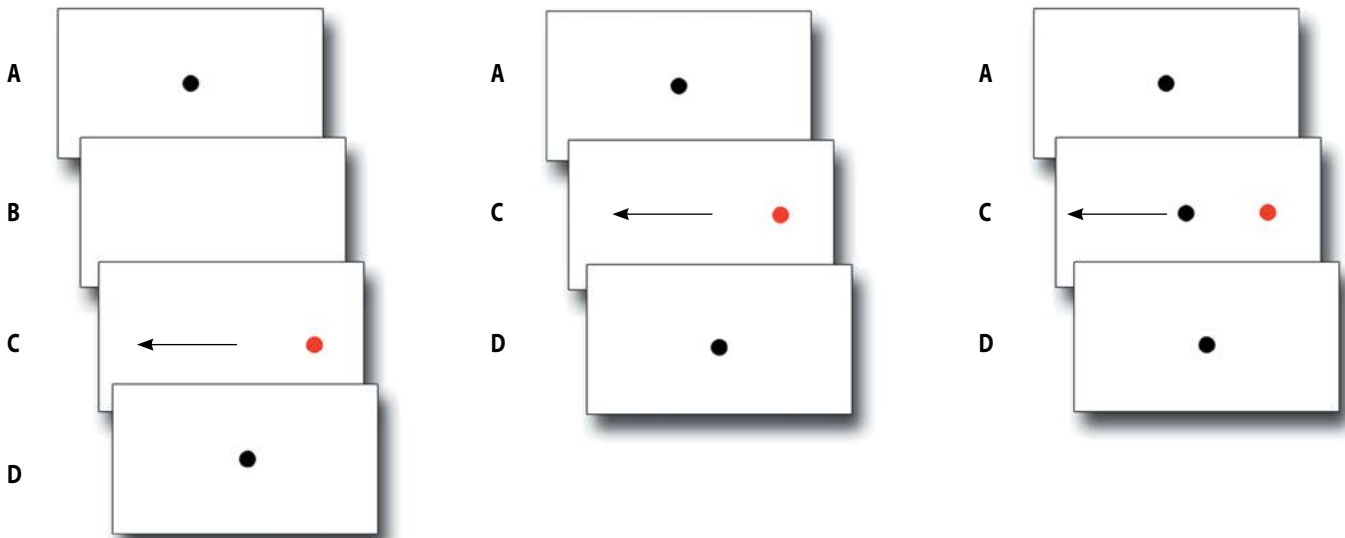


Рис. 5. Схематическое представление теста на антисаккады

Пациенту дается инструкция совершать саккаду в сторону, противоположную появившемуся стимулу. А – первоначальная фиксация взгляда; В – интервал без стимуляции; С – подача стимула; D – возвращение в исходное положение. Стрелкой обозначено направление саккады

Fig. 5. Schematic representation of the anti-saccades test

The patient is instructed to perform the saccade in the direction opposite to the presented stimulus. A – initial gaze fixation; B – interval without stimulation; C – stimulus presentation; D – return to the starting position. The arrow indicates the direction of the saccade

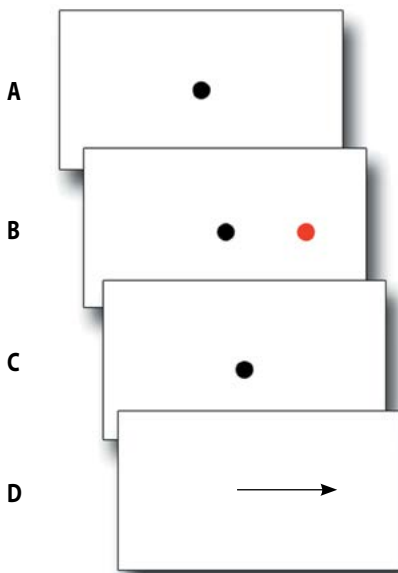


Рис. 6. Схематическое представление теста на саккады по памяти  
А – первоначальная фиксация взгляда; В – кратковременная демонстрация эксцентрично расположенного стимула, пациент инструктирован продолжать фиксироваться в центральной точке; С – период задержки, демонстрируется центральная точка фиксации; D – точка фиксации устраняется, пациент инструктирован выполнить саккаду в направлении демонстрировавшегося ранее стимула. Стрелкой обозначено направление саккады

Fig. 6. Schematic representation of the memory-guided saccades test  
A – initial gaze fixation; B – a brief demonstration of an eccentrically located stimulus, the patient is instructed to continue to fix the gaze on a central point; C – the delay period, the central fixation point is demonstrated; D – the fixation point is eliminated, the patient is instructed to perform the

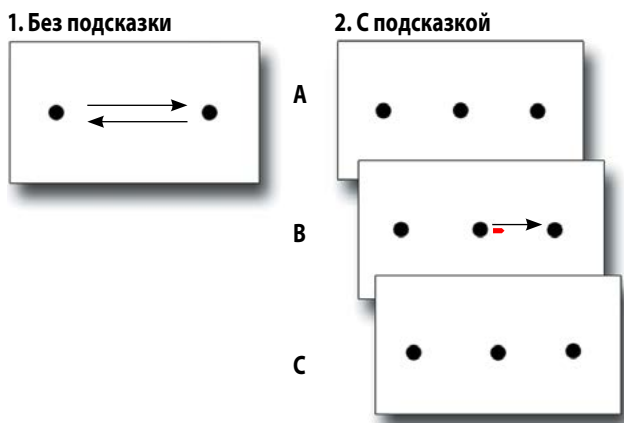
Антисаккады

При выполнении теста с антисаккадами пациент получает инструкцию смотреть в сторону, противоположную месту появления стимула (рис. 5). Успешное выполнение такого задания зависит от последовательного выполнения двух принципиально различных процессов: подавления рефлекторного движения в сторону появившегося объекта и произвольной инициации движения в противоположную сторону. Оценивается количество ошибок в направлении саккад, когда регистрируемое саккадное движение стремится к представленному стимулу. В большинстве случаев за допущенной ошибкой следует корректирующая саккада в сторону, противоположную стороне предъявления стимула.

Показатели значимо улучшаются от исследования к исследованию, особенно у людей, изначально показавших плохие результаты, что необходимо учитывать при повторном проведении данного теста [7].

Саккады по памяти

В данном тесте пациенту предлагается фиксировать взгляд на центрально расположенном стимуле, при этом через различные промежутки времени после начала теста на периферии зрения кратковременно предъявляется стимул, а пациент инструктирован продолжать смотреть на центрально расположенную цель. Через некоторое фиксированное время (от нескольких секунд до нескольких минут) центральная цель исчезает, пациент при этом должен выполнить саккаду по направлению к области, куда ранее был подан кратковременный стимул (рис. 6). Оценивается точность попадания в данную область.



**Рис. 7. Схематическое представление теста на произвольные саккады**  
 1. Дизайн, при котором испытуемому предлагается самостоятельно совершать саккады от одной точки к другой, в некоторых случаях – после обучающего периода. 2. Дизайн с использованием подсказки, определяющей, в какой момент и в каком направлении испытуемый должен выполнить саккаду. Красный указатель – зрительная подсказка. А – период фиксации в центрально расположенной точке; В – демонстрация подсказки; С – возвращение в исходное положение. Черной стрелкой обозначено направление саккады

**Fig. 7. Schematic representation of the test for arbitrary saccades**  
 1. Design in which the subject performs saccades independently from one point to another, in some cases after the training period. 2. Design using a clue that determines when and in what direction the subject should perform the saccade. Red pointer is a visual prompt. А – the fixation period at a centrally located point; В – the demonstration of the prompt; С – return to the starting position. The black arrow indicates the direction of the saccade

В другой модификации данного теста испытуемому предлагается фиксироваться на центрально расположенном стимуле, затем выполнить саккаду по направлению к новому эксцентрично расположенному стимулу, а затем совершить возвратную саккаду в центр поля зрения по памяти [8]. Точность выполнения саккад по памяти снижается при целом ряде патологических состояний, однако особенно характерна для поражения в области дорсолатеральной префронтальной коры [9].

**Произвольные саккады**

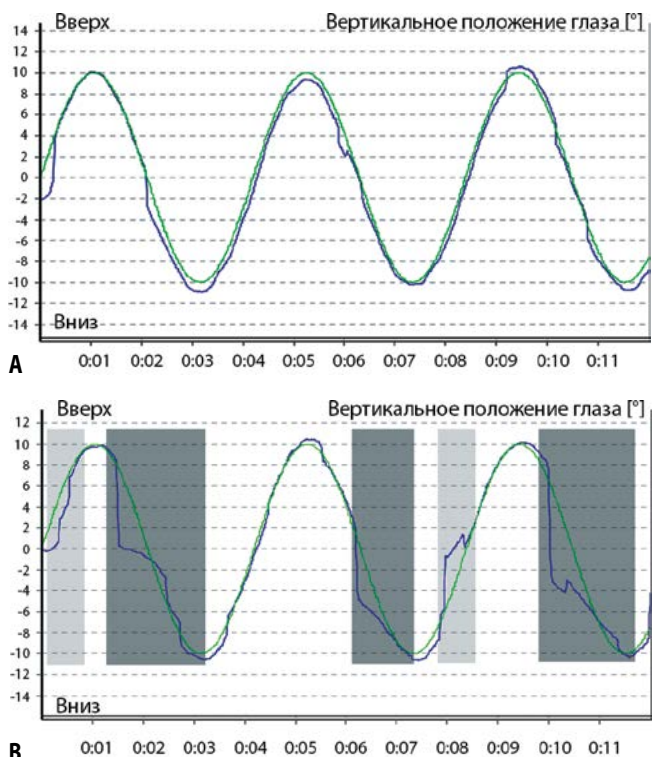
В тесте на выполнение произвольных саккад на экран выводятся одновременно два стимула, испытуемому при этом предлагается самостоятельно фиксировать взор то на одной, то на другой цели, совершая саккады как можно быстрее, однако без потери качества (рис. 7.1). Оцениваются межсаккадный интервал, скорость, ритмичность саккад, наличие или отсутствие дизметрии. Возможно инструктировать пациента совершать саккады с определенной частотой (например, с частотой 1 Гц), при этом в некоторых случаях вначале используют тренировочный тест, в котором пациент следит за объектом, движущимся от одного стимула к другому [10].

В другой модификации данного теста на экран выводятся одновременно три стимула. Пациент фиксирует взор на центрально расположенном стимуле, рядом с которым через некоторое время появляется подсказка в виде стрелки, указывающей, по направлению к какой точке необходимо совершить саккаду (рис. 7.2). Анализируются латентность, точность, скорость саккад [11].

**Плавное слежение**

Плавное слежение – тип движений глаз, предназначенный для удержания движущегося объекта в области наилучшего видения. Для успешного выполнения этой задачи необходимо определение скорости движения цели и программирование соответствующей скорости движения глаз. Поскольку для обработки зрительной информации неизбежно необходимо некоторое время (минимум 60–120 мс), для достижения стабильности изображения на сетчатке используются в том числе и механизмы предсказания траектории движущегося объекта.

Произвольная генерация плавного слежения в отсутствие стимуляции практически невозможна [12], однако подходящей для стимуляции данного вида движений глаз может быть не только зрительная афферентная стимуляция. Некоторые люди способны проследить плавное



**Рис. 8. Примеры графического представления плавного слежения по вертикали в норме и патологии**  
 Салатовая кривая в пунктах – траектория движения стимула, синяя кривая – траектория движения левого глаза. По оси абсцисс на графиках отложено время в секундах, по оси ординат – отклонение положения в градусах. А – пример нормального плавного слежения по вертикали; В – пример патологического плавного слежения по вертикали с интрузией саккад, что в наибольшей степени выражено при слежении вниз (на графике отмечено темно-синими прямоугольниками), однако наблюдается и при слежении вверх (отмечено светло-синими прямоугольниками)

**Fig. 8. Examples of graphical representation of normal and pathological vertical smooth pursuit**  
 The light-green dotted curve represents the stimulus movement trajectory, and the blue curve is the left eye movement trajectory. Time (seconds) and the deviation of the position (degrees) are plotted on the graphs along the abscissa and the ordinate axes, respectively. А – an example of normal vertical smooth pursuit; В – an example of a pathological smooth vertical pursuit with an intrusion of saccades, which is most pronounced downward (dark gray rectangles are noted on the graph) but is also observed upward (marked with light gray rectangles)

движение своей конечности даже в полной темноте [13]. Однако продолжение инициированного плавного слежения возможно и без зрительной подсказки [9]. Так, например, мы можем продолжить следить за самолетом, скрывшимся в определенный момент от нашего взора за высотным зданием, и наш взгляд встретится с объектом снова, как только тот снова окажется в зоне видимости. Это подтверждает предиктивный характер плавного слежения у человека.

Возможно исследование плавного слежения при предъявлении стимула, движущегося с разной угловой скоростью, а также в разных плоскостях. Чаще всего исследуется слежение отдельно по горизонтальной и вертикальной осям. Человек способен успешно следить за объектами, движущимися со скоростью в среднем до 90 градусов в секунду [14]. Известной минимальной скорости для генерации плавного слежения практически не существует [15].

Для оценки качества плавного слежения исследуются такие параметры, как отношение скорости движения стимула к скорости движения глазных яблок – точность слежения (gain). При снижении скорости плавного слежения проекция цели на сетчатку смещается с макулярной области, при этом активируются компенсаторные механизмы, приводящие к возникновению корректирующей саккады. Встраивание саккад в процесс плавного слежения называется саккадической интрузией (рис. 8).

Можно также оценивать соответствие положения цели и положения глазного яблока.

### Оптокинетический тест

Оптокинетический тест позволяет оценить физиологический оптокинетический нистагм, возникающий в ответ на движение паттерна, занимающего большую часть поля зрения испытуемого. В качестве стимула могут выступать чередующиеся контрастные полосы двух цветов различной ширины, другие изображения используются, как правило, при исследовании детей. Основным настраиваемым параметром стимуляции является скорость движения паттерна.

Пациенту дается инструкция, и конкретное ее содержание может значимо влиять на характер регистрируемой кривой. Пациенту может быть дана команда как смотреть перед собой, пока полосы движутся – оптокинетический нистагм фиксированного взора (stare nystagmus), так и активно проследить их по экрану и пересчитывать – оптокинетический нистагм слежения (look nystagmus). В первом случае регистрируемый оптокинетический нистагм будет более частым и низкоамплитудным, однако скорость медленной фазы нистагма будет менее точно соответствовать скорости движения паттерна [16, 17]. Существует убеждение, что оптокинетический нистагм, регистрируемый в процессе активного слежения за отдельными деталями паттерна, в меньшей степени управляется рефлекторными механизмами [14]. Было проведено фМРТ-исследование, предполагающее разный механизм оптокинетического нистагма при различных инструкциях на основании данных об активации большего количества областей головного мозга при активном слежении за полосками [18].

Эволюционно оптокинетическая система развивалась в тесной связи с вестибулярными движениями глаз, вместе они составляют единую вестибулярно-оптокинетическую

систему [14]. При этом оптокинетический механизм позволяет удерживать на сетчатке объекты интереса даже в том случае, когда вестибулоокулярный рефлекс ослабляется и исчезает при поддержании постоянной угловой скорости движения головы [9]. При двух различных типах вестибулоокулярного рефлекса (для компенсации ротаторных движений головы и линейного перемещения головы в пространстве) оптокинетическая реакция несколько различается. Демонстрация движущегося паттерна на плоском мониторе большого диаметра или проекционном экране симулирует оптокинетическую стимуляцию при поступательном, а не ротационном движении головы (ситуация, аналогичная той, когда пациент смотрит в окно, находясь в движущемся автомобиле) [19]. Такой тип стимуляции наиболее распространен, однако возможно и исследование ротационного оптокинетического нистагма (при движении паттерна по окружности, в центре которой находится испытуемый).

Регистрируемый нистагм, как и любой, в том числе патологический, нистагм, состоит из комбинации двух разных по механизму движений глаз. Медленная фаза оптокинетического нистагма во многом похожа на плавное слежение и по своему направлению совпадает с движением предъявляемого паттерна. Быстрая фаза по своей природе является саккадой и имеет противоположное направление. При оценке показателей оптокинетического теста обращают внимание, прежде всего, на скорость медленной фазы, которая в идеальной ситуации должна совпадать со скоростью движения стимула. Показатель представляется как отношение скорости медленной фазы к скорости движения паттерна.

### Методика ВНГ при некоторых заболеваниях нервной системы

**Болезнь Паркинсона.** При болезни Паркинсона (БП) отмечается дисметрия саккад по типу гипометрии, выраженность которой варьирует от незначительной до умеренной. Существенных изменений в рефлекторных саккадах помимо этого не отмечается, а данные по обнаруженным изменениям часто противоречат друг другу, что может объясняться разницей в используемом оборудовании, параметрах стимуляции, технологии обработки данных и гетерогенностью исследуемой популяции (пациенты на разной терапии, в состоянии on и off, на различных стадиях заболевания). Однако при использовании тестов с произвольными движениями глаз однозначно регистрировались нарушения: например, при проведении теста с антисаккадами отмечалось увеличенное количество ошибок в направлении генерируемой саккады [20]. Отмечаются изменения видеонистагмографических показателей на фоне терапии препаратами леводопы [21, 22] и после проведенного оперативного лечения [23–25]. Выдвигаются гипотезы о связи окуломоторных нарушений с нарушением исполнительной моторной функции у пациентов с БП, о глазодвигательных коррелятах застываний при БП, в виде увеличения латентности саккад и увеличения вариабельности их латентности [26–28]. В последнее время были опубликованы данные о повсеместно распространенном при идиопатической БП треморе глаз, однако уверенно говорить о его природе на данный момент не представляется возможным, несмотря на наличие нескольких публикаций, аргументирующих его неартефактный генез [29–31].

**Прогрессирующий надъядерный паралич.** Известно, что при прогрессирующем надъядерном параличе (ПНП) нарушаются вертикальные саккады и другие вертикальные

движения глаз, вплоть до паралича вертикального взора. Различные исследователи отмечают снижение скорости вертикальных саккад у таких пациентов. При ПНП отмечается увеличение количества саккад, встраивающихся в фиксацию взора (интрузия саккад); при этом амплитуда их относительно велика, а скорость снижена по сравнению с другими группами пациентов [32]. Было показано снижение скорости медленной фазы вертикального оптокинетиического нистагма у пациентов с ПНП [33]. Предполагается возможность разработки алгоритма ранней дифференциальной диагностики ПНП и БП с использованием ВНГ [34].

**Мультисистемная атрофия.** Большинство авторов сходятся на том, что при мультисистемной атрофии регистрируется увеличение количества квадратных осцилляций (square wave jerks) [35]. Частой находкой является дисметрия саккад по типу гипометрии. Также у пациентов с МСА описывается позиционный нистагм, направленный вниз, или патологический установочный нистагм в положении лежа на спине [36], а также нарушение подавления оптокинетиического нистагма – признаки вовлеченности мозжечка в патологический процесс. Есть указания на то, что в части случаев отмечается нарушение вертикального взора, что затрудняет дифференциальную диагностику с ПНП.

**Деменция с тельцами Леви.** При деменции с тельцами Леви нарушаются как рефлекторные саккады на визуальную стимуляцию, так и сложные тесты с саккадами, такие, например, как антисаккады [37]. У просаккад увеличивается латентность, что свидетельствует о сложности в их инициации (апраксия саккад). Также было обнаружено уменьшение точности и пиковой скорости саккад у этой группы пациентов [38]. В тесте с антисаккадами увеличивается процент ошибок [39].

### Лобно-височная дегенерация

При лобно-височной дегенерации описано увеличение латентности саккад, уменьшения скорости саккад отмечено не было. Тест на антисаккады выполнялся с большим числом ошибок, чем в контрольной группе [40].

**Болезнь Альцгеймера.** При болезни Альцгеймера прежде всего нарушаются антисаккады, в то время как просаккады остаются практически интактными [37]. Однако в некоторых публикациях есть указание на увеличение латентности горизонтальных саккад у этих пациентов, не наблюдающееся при лобно-височной дегенерации [41]. При этом, в отличие от пациентов с лобно-височной дегенерацией, пациенты с болезнью Альцгеймера после саккады в ошибочном направлении, при проведении теста на антисаккады, реже исправляли ошибку [42]. Также есть данные об изменении направления физиологических микросаккад у пациентов с болезнью Альцгеймера и синдромом умеренных когнитивных нарушений: микросаккады у этих групп пациентов имеют косое направление, при том что в здоровой популяции микросаккады носят преимущественно горизонтальный характер [43].

**Болезнь Гентингтона.** При болезни Гентингтона отмечается увеличение латентности саккад и уменьшение их скорости, увеличение числа нежелательных саккад во время фиксации [44]. В первую очередь в процесс вовлекаются произвольные саккады, в том числе с использованием подсказки, в дальнейшем изменения появляются и в рефлекторных саккадах на визуальные стимулы. Увеличивается вари-

бельность латентности саккад за счет появления отдельных быстрых саккад на фоне общего замедления латентности саккад, что особенно показательно в тесте на саккады по памяти и на антисаккады. Показатели коррелируют с выраженностью клинических проявлений заболевания [45]. При ювенильном варианте болезни Гентингтона, несмотря на отличия в клинической картине, изменения движений глаз носят аналогичный характер [46].

На доклинической стадии заболевания регистрируется увеличение латентности произвольных саккад, в то время как латентность рефлекторных саккад на визуальные стимулы остается в пределах нормативных значений [11]. Авторы указывают на связь нарушения инициации произвольных саккад с дисфункцией фронтостриарных путей и хвостатого ядра. Исследование в динамике показало увеличение количества ошибок в тесте на саккады по памяти на доклинической стадии нейродегенеративного процесса, причем это нарастание особенно заметно по мере приближения к предполагаемому времени клинической манифестации [47].

**Болезнь Вильсона-Коновалова.** При болезни Вильсона-Коновалова описано снижение точности плавного слежения, при этом оно приобретает саккадический характер; выявляется также увеличенная латентность для теста на антисаккады [48]. При этом было отмечено, что нарушение плавного слежения в большей степени касается вертикальных движений глаз [49]. В литературе также описано изолированное снижение скорости вертикальных саккад, направленных вниз, при нормальных параметрах горизонтальных саккад и саккад, направленных вверх [50].

**Болезнь Ниманна-Пика типа С.** Наиболее ранним глазодвигательным симптомом данного заболевания является замедление вертикальных саккад в связи с преимущественным поражением рострального интерстициального ядра медиального продольного пучка (ядро Даркшевича). Сначала отмечается нарушение произвольных, затем – рефлекторных саккад, с вовлечением в патологический процесс плавного слежения по вертикали по мере прогрессирования заболевания. В связи с редкостью заболевания и часто пролонгированным периодом установки диагноза, как правило, пациенты попадают в зону внимания специалистов на развернутой стадии заболевания. Объективной количественной оценке при болезни Ниманна-Пика типа С при выраженных клинических проявлениях чаще подвергаются горизонтальные саккады в связи с чрезвычайной выраженностью нарушений вертикальных саккад, вплоть до их полного отсутствия. Горизонтальные саккады у этой группы пациентов гипометричны, пиковая скорость их может быть снижена в различной степени, в зависимости от выраженности нейрональной гибели в парапонтинной ретикулярной формации; также увеличивается количество ошибок в тесте на антисаккады [51].

**Спиноцеребеллярные атаксии.** Глазодвигательные нарушения, регистрирующиеся при спиноцеребеллярных атаксиях (СЦА), обусловлены поражением мозжечка и ствола мозга [52]. И хотя не существует патогномоничных глазодвигательных нарушений для наследственных спиноцеребеллярных атаксий в целом и для отдельных их типов, характер регистрируемых нарушений, по данным некоторых исследователей [53], может коррелировать с конкретными генетическими вариантами СЦА. Так, например, для СЦА2 характерно замедление горизонтальных саккад, связанное с преимущественным поражением парапонтинной ретикулярной формации.

По некоторым данным, степень замедления саккад связана с количеством копий САГ-повторов в мутантном гене; другие авторы описывают пресимптоматическое снижение скорости горизонтальных саккад и ухудшение этого показателя по мере приближения к прогнозируемому времени манифестации симптомов. Увеличение латентности саккад и количества ошибок в тесте на антисаккады коррелирует с нейрональной гибелью в лобных долях головного мозга и изменениями в хвостатом ядре и черной субстанции. Для формы СЦАЗ характерны патологический установочный нистагм, рикошетный нистагм, гиперметрия саккад, сменяющаяся по ходу прогрессирования заболевания гипометрией [54].

Апраксия взора может быть зарегистрирована при атаксии с окуломоторной апраксией 1-го и 2-го типов и атаксии-телеангиэктазии Луи-Бар. Она проявляется увеличением латентности произвольных саккад и других произвольных движений глаз, обычно в большей степени затрагивает горизонтальные движения глаз [35]. При атаксии Фридрейха регистрируются макросаккадические осцилляции и квадратные осцилляции (square wave jerks).

### Заключение

ВНГ – объективный метод исследования движений глаз, интерес к которому со стороны нейрофизиологов и клиницистов-неврологов возрастает с каждым годом. Существо-

ющие исследования показывают возможность применения данного метода для ранней диагностики ряда заболеваний, дифференциальной диагностики, оценки прогрессирования заболеваний и эффективности проводимой терапии. При таком широком спектре возможностей метод имеет ряд неоспоримых преимуществ, благодаря неинвазивности исследования, относительно невысокой стоимости и малой длительности. Корреляция отмечаемых изменений с данными других исследований позволила расширить представление о физиологии глазодвигательной системы и ее функциональных и структурных связях с другими отделами нервной системы.

Благодаря технологическому прогрессу, метод продолжает развиваться, повышая точность получаемых данных. Методика постепенно покидает лабораторию, позволяя отслеживать движения глаз в естественной для пациента среде в ходе выполнения ежедневных моторных задач, требующих глазодвигательного контроля.

В России на текущий момент метод представлен далеко не так широко, как он того заслуживает, и коллектив авторов выражает свои надежды на дальнейшее его внедрение как для научных, так и для прикладных задач.

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

### Список литературы

1. Шурупова М.А., Анисимов В.Н., Латанов А.В. Особенности нарушений движений глаз при поражениях мозжечка различной локализации. Российский медико-биологический вестник имени академика ИП Павлова. 2016; 24(3): 154–63.
2. Miles R.D., Zapala D.A. Vestibular Function Measurement Devices. 2015; 1(212): 49–74. PMID: 27516710 DOI: 10.1055/s-0034-1396926
3. Ganança M.M., Caovilla H.H., Ganança F.F. Electronystagmography versus videonystagmography. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. 2010; 76(3): 399–403. DOI: 10.1590/S1808-86942010000300021. PMID 22219058.
4. Bell B.B., Abel L.A., Li W. et al. Concordance of smooth pursuit and saccadic measures in normal monozygotic twin pairs. Biological psychiatry. 1994; 36(8): 522–526. PMID: 7827215.
5. Pelisson D., Prablanc C. Kinematics of centrifugal and centripetal saccadic eye movements in man. Vision Research. 1988; 28(1): 87–94. DOI: 10.1016/S0042-6989(88)80009-9. PMID: 3414002.
6. Koene A.R., Erkelens C.J. Cause of kinematic differences during centrifugal and centripetal saccades. Vision Research. 2002; 42(14): 1797–1808. DOI: 10.1016/S0042-6989(02)00110-4. PMID: 3414002.
7. Ettinger U., Kumari V., Crawford T.J. et al. Reliability of smooth pursuit, fixation, and saccadic eye movements. Psychophysiology. 2003; 40(4): 620–628. PMID: 14570169.
8. Кубарко А.И. Нейронные пути и механизмы контроля глазных саккад и визуально ведомых моторных реакций. Белорусский медицинский журнал. 2005; 1(11): 60–63.
9. Leigh R.J., Zee D.S. The Neurology of Eye Movements, 5th Edition. New York: Oxford University Press, 2015; 1136 p.
10. Winograd-Gurvich C., Georgiou-Karistianis N., Fitzgerald P.B., et al. Self-paced saccades and saccades to oddball targets in Parkinson's disease. Brain Research. 2006; 1106(1): 134–141. DOI: 10.1016/j.brainres.2006.05.103. PMID: 16822490.
11. Golding C.V.P., Danchaivijitr C., Hodgson T.L. et al. Identification of an oculomotor biomarker of preclinical Huntington disease. Neurology. 2006; 67(3): 485–487. DOI: 10.1212/01.wnl.0000218215.43328.88. PMID: 16625001.
12. Barnes G., Grealis M., Collins S. Volitional control of anticipatory ocular smooth pursuit after viewing, but not pursuing, a moving target: evidence for a re-afferent velocity store. Experimental brain research. 1997; 116(3): 445–455. PMID: 9372293.
13. Steinbach M.J. Eye tracking of self-moved targets: the role of efference. Journal of experimental psychology. 1969; 82(2): 366–376. PMID: 5378050.
14. Pfaltz C.R., Ildiz F. The optokinetic test: Interaction of the vestibular and optokinetic system in normal subjects and patients with vestibular disorders. Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 1982; 234(1): 21–31. DOI: 10.1007/BF00453534. PMID 6979330.
15. Astr K., Stridh M. Smooth pursuit detection in binocular eye-tracking data

### References

1. Shurupova M.A., Anisimov V.N., Latanov A.V. [Features of eye movement disorders in patients with cerebellar lesions of different localization]. Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova. 2016; 24(3): 154–63. (In Russ.)
2. Miles R.D., Zapala D.A. Vestibular Function Measurement Devices. 2015; 1(212): 49–74. PMID: 27516710 DOI: 10.1055/s-0034-1396926
3. Ganança M.M., Caovilla H.H., Ganança F.F. Electronystagmography versus videonystagmography. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. 2010; 76(3): 399–403. DOI: 10.1590/S1808-86942010000300021. PMID 22219058.
4. Bell B.B., Abel L.A., Li W. et al. Concordance of smooth pursuit and saccadic measures in normal monozygotic twin pairs. Biological psychiatry. 1994; 36(8): 522–526. PMID: 7827215.
5. Pelisson D., Prablanc C. Kinematics of centrifugal and centripetal saccadic eye movements in man. Vision Research. 1988; 28(1): 87–94. DOI: 10.1016/S0042-6989(88)80009-9. PMID: 3414002.
6. Koene A.R., Erkelens C.J. Cause of kinematic differences during centrifugal and centripetal saccades. Vision Research. 2002; 42(14): 1797–1808. DOI: 10.1016/S0042-6989(02)00110-4. PMID: 3414002.
7. Ettinger U., Kumari V., Crawford T.J. et al. Reliability of smooth pursuit, fixation, and saccadic eye movements. Psychophysiology. 2003; 40(4): 620–628. PMID: 14570169.
8. Kubarko K.A. [Neural pathways and mechanisms of control of eye saccades and visually driven motor reactions]. Belorusskiy meditsinskiy zhurnal. 2005; 1(11): 60–63. (In Russ.)
9. Leigh R.J., Zee D.S. The Neurology of Eye Movements, 5th Edition. New York: Oxford University Press, 2015; 1136 p.
10. Winograd-Gurvich C., Georgiou-Karistianis N., Fitzgerald P.B., et al. Self-paced saccades and saccades to oddball targets in Parkinson's disease. Brain Research. 2006; 1106(1): 134–141. DOI: 10.1016/j.brainres.2006.05.103. PMID: 16822490.
11. Golding C.V.P., Danchaivijitr C., Hodgson T.L., et al. Identification of an oculomotor biomarker of preclinical Huntington disease. Neurology. 2006; 67(3): 485–487. DOI: 10.1212/01.wnl.0000218215.43328.88. PMID: 16625001.
12. Barnes G., Grealis M., Collins S. Volitional control of anticipatory ocular smooth pursuit after viewing, but not pursuing, a moving target: evidence for a re-afferent velocity store. Experimental brain research. 1997; 116(3): 445–455. PMID: 9372293.
13. Steinbach M.J. Eye tracking of self-moved targets: the role of efference. Journal of experimental psychology. 1969; 82(2): 366–376. PMID: 5378050.
14. Pfaltz C.R., Ildiz F. The optokinetic test: Interaction of the vestibular and optokinetic system in normal subjects and patients with vestibular disorders. Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 1982; 234(1): 21–31. DOI: 10.1007/BF00453534. PMID 6979330.
15. Astr K., Stridh M. Smooth pursuit detection in binocular eye-tracking data



- with automatic video-based performance evaluation Marcus Nyström. *Journal of Vision*. 2017; 16(2016): 1–18. DOI: 10.1167/16.15.20.doi. PMID 28006070.
16. Valmaggia C., Proudlock F., Gottlob I. Look and stare optokinetic nystagmus in healthy subjects and in patients with no measurable binocularity. A prospective study. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2005; 222(3): 196–201. DOI: 10.1055/s-2005-858013. PMID: 15785979.
17. Whalen E.D. Effects of instructions on optokinetic nystagmus (OKN). Independent Studies and Capstones. 2014; Paper 681. Program in Audiology and Communication Sciences, Washington University School of Medicine. [http://digitalcommons.wustl.edu/pacs\\_capstones/681](http://digitalcommons.wustl.edu/pacs_capstones/681)
18. Kashou N.H., Leguire L.E., Roberts C.J., et al. Instruction dependent activation during optokinetic nystagmus (OKN) stimulation: An fMRI study at 3 T. *Brain Research*. 2010; 1336(1954): 10–21. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.04.017. PMID: 20403339.
19. Waddington J., Harris C.M. Human optokinetic nystagmus: A stochastic analysis. *Journal of Vision*. 2012; 12(12): 5–5. DOI: 10.1167/12.12.5. PMID: 23139161.
20. Briand K.A., Strallow D., Hening W. et al. Control of voluntary and reflexive saccades in Parkinson's disease. *Experimental Brain Research*. 1999; 129(1): 38–48. DOI: 10.1007/s002210050934. PMID: 10717796.
21. Mitchell A.W., Xu Z., Fritz D., et al. Saccadic latency distributions in Parkinson's disease and the effects of L-dopa. *Experimental brain research*. 2006; 174(1): 7–18. DOI: 10.1007/s00221-006-0412-z. PMID: 16544135.
22. Hood A.J., Amador S.C., Cain A.E. et al. Levodopa slows prosaccades and improves antisaccades: an eye movement study in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78(6): 565–570. DOI: 10.1136/jnnp.2006.099754. PMID: 17178817.
23. Temel Y., Visser-Vandewalle V., Carpenter R.H.S. Saccadometry: a novel clinical tool for quantification of the motor effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Experimental neurology*. 2009; 216(2): 481–489. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.01.007. PMID: 19320006.
24. Nilsson M.H., Patel M., Rehnroona S. et al. Subthalamic deep brain stimulation improves smooth pursuit and saccade performance in patients with Parkinson's disease. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*. 2013; 10(1): 33. DOI: 10.1186/1743-0003-10-33. PMID: 23551890.
25. Antoniadis C.A., Bogacz R., Kennard C. et al. Deep Brain Stimulation Abolishes Slowing of Reactions to Unlikely Stimuli. *Journal of Neuroscience*. 2014; 34(33): 10844–10852. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1065-14.2014. PMID 25122887.
26. Nemanich S.T., Earhart G.M. Freezing of gait is associated with increased saccade latency and variability in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*. 2016; 127(6): 2394–2401. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.03.017. PMID 27178858.
27. Stuart S., Lord S., Hill E., Rochester L. Gait in Parkinson's disease: A visuo-cognitive challenge. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2016; 62: 76–88. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.01.002. PMID 26773722.
28. Ewencyk C., Mesmoudi S., Gallea C. et al. Antisaccades in Parkinson disease: A new marker of postural control? *Neurology*. 2017; 88(9): 853–861. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003658. PMID 28130466.
29. Gitchev G.T., Wetzel P.A., Baron M.S. Pervasive Ocular Tremor in Patients With Parkinson Disease. *Archives of Neurology*. 2012; 69(8): 1011–7. DOI: 10.1001/archneurol.2012.70. PMID 22490323.
30. Leigh R.J., Martinez-Conde S. Tremor of the eyes, or of the head, in Parkinson's disease? *Movement Disorders*. 2013; 28(6): 691–693. DOI: 10.1002/mds.25478. PMID 23629728.
31. MacAskill M.R., Myall D.J., Anderson T.J. "Ocular tremor" in Parkinson's disease: A technology-dependent artifact of universal head motion? *Movement Disorders*. 2013; 28(8): 1165–1166. DOI: 10.1002/mds.25602. PMID 23813923.
32. Otero-Millan J., Schneider R., Leigh R.J. et al. Saccades during Attempted Fixation in Parkinsonian Disorders and Recessive Ataxia: From Microsaccades to Square-Wave Jerks. *PLoS ONE*. 2013; 8(3): e58535. DOI: 10.1371/journal.pone.0058535. PMID: 23516502.
33. Garbutt S., Riley D.E., Kumar A.N. et al. Abnormalities of optokinetic nystagmus in progressive supranuclear palsy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004; 75(10): 1386–1394. DOI: 10.1136/jnnp.2003.027367. PMID: 15377682.
34. Pinkhardt E.H., Jürgens R., Becker W. et al. Differential diagnostic value of eye movement recording in PSP-parkinsonism, Richardson's syndrome, and idiopathic Parkinson's disease. *Journal of neurology*. 2008; 255(12): 1916–1925. DOI: 10.1007/s00415-009-0027-y. PMID: 19224319.
35. Termsarasab P., Thammongkolchai T., Rucker J.C., Frucht S.J. The diagnostic value of saccades in movement disorder patients: a practical guide and review. *Journal of Clinical Movement Disorders*. 2015; 2(1): 14. DOI: 10.1186/s40734-015-0025-4. PMID 26788350.
36. Anderson T., Luxon L., Quinn N. et al. Oculomotor function in multiple system atrophy: Clinical and laboratory features in 30 patients. *Movement Disorders*. 2008; 23(7): 977–984. DOI: 10.1002/mds.21999. PMID: 18383533.
37. Mosimann U.P., Müri R.M., Burn D.J. et al. Saccadic eye movement changes in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Brain*. 2005; 128(6): 1267–1276. DOI: 10.1093/brain/awh484. PMID: 15774501.
38. Kapoula Z., Yang Q., Vernet M. et al. Spread deficits in initiation, speed and accuracy of horizontal and vertical automatic saccades in dementia with Lewy bodies. *Frontiers in Neurology*. 2010; NOV(November): 1–10. DOI: 10.3389/fneur.2010.00138. PMID: 21212841.
- with automatic video-based performance evaluation Marcus Nyström. *Journal of Vision*. 2017; 16(2016): 1–18. DOI: 10.1167/16.15.20.doi. PMID 28006070.
16. Valmaggia C., Proudlock F., Gottlob I. Look and stare optokinetic nystagmus in healthy subjects and in patients with no measurable binocularity. A prospective study. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2005; 222(3): 196–201. DOI: 10.1055/s-2005-858013. PMID: 15785979.
17. Whalen E. D. Effects of instructions on optokinetic nystagmus (OKN). Independent Studies and Capstones. 2014; Paper 681. Program in Audiology and Communication Sciences, Washington University School of Medicine. [http://digitalcommons.wustl.edu/pacs\\_capstones/681](http://digitalcommons.wustl.edu/pacs_capstones/681)
18. Kashou N.H., Leguire L.E., Roberts C.J., et al. Instruction dependent activation during optokinetic nystagmus (OKN) stimulation: An fMRI study at 3 T. *Brain Research*. 2010; 1336(1954): 10–21. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.04.017. PMID: 20403339.
19. Waddington J., Harris C.M. Human optokinetic nystagmus: A stochastic analysis. *Journal of Vision*. 2012; 12(12): 5–5. DOI: 10.1167/12.12.5. PMID: 23139161.
20. Briand K.A., Strallow D., Hening W. et al. Control of voluntary and reflexive saccades in Parkinson's disease. *Experimental Brain Research*. 1999; 129(1): 38–48. DOI: 10.1007/s002210050934. PMID: 10717796.
21. Mitchell A.W., Xu Z., Fritz D. et al. Saccadic latency distributions in Parkinson's disease and the effects of L-dopa. *Experimental brain research*. 2006; 174(1): 7–18. DOI: 10.1007/s00221-006-0412-z. PMID: 16544135.
22. Hood A.J., Amador S.C., Cain A.E. et al. Levodopa slows prosaccades and improves antisaccades: an eye movement study in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78(6): 565–570. DOI: 10.1136/jnnp.2006.099754. PMID: 17178817.
23. Temel Y., Visser-Vandewalle V., Carpenter R.H.S. Saccadometry: a novel clinical tool for quantification of the motor effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Experimental neurology*. 2009; 216(2): 481–489. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.01.007. PMID: 19320006.
24. Nilsson M.H., Patel M., Rehnroona S., et al. Subthalamic deep brain stimulation improves smooth pursuit and saccade performance in patients with Parkinson's disease. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*. 2013; 10(1): 33. DOI: 10.1186/1743-0003-10-33. PMID: 23551890.
25. Antoniadis C.A., Bogacz R., Kennard C. et al. Deep Brain Stimulation Abolishes Slowing of Reactions to Unlikely Stimuli. *Journal of Neuroscience*. 2014; 34(33): 10844–10852. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1065-14.2014. PMID 25122887.
26. Nemanich S.T., Earhart G.M. Freezing of gait is associated with increased saccade latency and variability in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*. 2016; 127(6): 2394–2401. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.03.017. PMID 27178858.
27. Stuart S., Lord S., Hill E., Rochester L. Gait in Parkinson's disease: A visuo-cognitive challenge. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2016; 62: 76–88. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.01.002. PMID 26773722.
28. Ewencyk C., Mesmoudi S., Gallea C., et al. Antisaccades in Parkinson disease: A new marker of postural control? *Neurology*. 2017; 88(9): 853–861. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003658. PMID 28130466.
29. Gitchev G.T., Wetzel P.A., Baron M.S. Pervasive Ocular Tremor in Patients With Parkinson Disease. *Archives of Neurology*. 2012; 69(8): 1011–7. DOI: 10.1001/archneurol.2012.70. PMID 22490323.
30. Leigh R.J., Martinez-Conde S. Tremor of the eyes, or of the head, in Parkinson's disease? *Movement Disorders*. 2013; 28(6): 691–693. DOI: 10.1002/mds.25478. PMID 23629728.
31. MacAskill M.R., Myall D.J., Anderson T.J. "Ocular tremor" in Parkinson's disease: A technology-dependent artifact of universal head motion? *Movement Disorders*. 2013; 28(8): 1165–1166. DOI: 10.1002/mds.25602. PMID 23813923.
32. Otero-Millan J., Schneider R., Leigh R.J. et al. Saccades during Attempted Fixation in Parkinsonian Disorders and Recessive Ataxia: From Microsaccades to Square-Wave Jerks. *PLoS ONE*. 2013; 8(3): e58535. DOI: 10.1371/journal.pone.0058535. PMID: 23516502.
33. Garbutt S., Riley D.E., Kumar A.N. et al. Abnormalities of optokinetic nystagmus in progressive supranuclear palsy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004; 75(10): 1386–1394. DOI: 10.1136/jnnp.2003.027367. PMID: 15377682.
34. Pinkhardt E.H., Jürgens R., Becker W. et al. Differential diagnostic value of eye movement recording in PSP-parkinsonism, Richardson's syndrome, and idiopathic Parkinson's disease. *Journal of neurology*. 2008; 255(12): 1916–1925. DOI: 10.1007/s00415-009-0027-y. PMID: 19224319.
35. Termsarasab P., Thammongkolchai T., Rucker J.C., Frucht S.J. The diagnostic value of saccades in movement disorder patients: a practical guide and review. *Journal of Clinical Movement Disorders*. 2015; 2(1): 14. DOI: 10.1186/s40734-015-0025-4. PMID 26788350.
36. Anderson T., Luxon L., Quinn N. et al. Oculomotor function in multiple system atrophy: Clinical and laboratory features in 30 patients. *Movement Disorders*. 2008; 23(7): 977–984. DOI: 10.1002/mds.21999. PMID: 18383533.
37. Mosimann U.P., Müri R.M., Burn D.J. et al. Saccadic eye movement changes in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Brain*. 2005; 128(6): 1267–1276. DOI: 10.1093/brain/awh484. PMID: 15774501.
38. Kapoula Z., Yang Q., Vernet M. et al. Spread deficits in initiation, speed and accuracy of horizontal and vertical automatic saccades in dementia with Lewy bodies. *Frontiers in Neurology*. 2010; NOV(November): 1–10. DOI: 10.3389/fneur.2010.00138. PMID: 21212841.

39. Anderson T.J., MacAskill M.R. Eye movements in patients with neurodegenerative disorders. *Nature reviews Neurology*. 2013; 9(2): 74–85. DOI: 10.1038/nrneuro.2012.273. PMID: 23338283.
40. Burrell J.R., Hornberger M., Carpenter R.H.S. et al. Saccadic abnormalities in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2012; 78(23): 1816–1823. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318258f75c. PMID: 22573637.
41. Boxer A.L., Garbutt S., Seeley W.W. et al. Saccade abnormalities in autopsy-confirmed frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer disease. *Archives of neurology*. 2012; 69(4): 509–517. DOI: 10.1001/archneuro.2011.1021. PMID: 22491196.
42. Garbutt S., Matlin A., Hellmuth J. et al. Oculomotor function in frontotemporal lobar degeneration, related disorders and Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology*. 2008; 131(Pt 5): 1268–1281. DOI: 10.1093/brain/awn047. PMID: 18362099.
43. Kapoula Z., Yang Q., Otero-Millan J. et al. Distinctive features of microsaccades in Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment. *Age*. 2014; 36(2): 535–543. DOI: 10.1007/s11357-013-9582-3. PMID: 24037325.
44. Lasker A.G., Zee D.S., Hain T.C. et al. Saccades in Huntington's disease: initiation defects and distractibility. *Neurology*. 1987; 37(3): 364–370. PMID: 2950337.
45. Peltch A., Hoffman A., Armstrong I. et al. Saccadic impairments in Huntington's disease. *Experimental Brain Research*. 2008; 186(3): 457–469. DOI: 10.1007/s00221-007-1248-x. PMID: 18185924.
46. Grabska N., Rudzińska M., Wójcik-Pedziwiatr M. et al. Saccadic eye movements in juvenile variant of Huntington disease. *Neurologia i neurochirurgia polska*. 2014; 48(4): 236–241. DOI: 10.1016/j.pjnns.2014.06.003. PMID: 25168321.
47. Rupp J., Blekher T., Jackson J. et al. Progression in prediagnostic Huntington disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2010; 81(4): 379–384. DOI: 10.1136/jnnp.2009.176982. PMID: 19726414.
48. Clark D., Eggenberger E. Neuro-ophthalmology of movement disorders. *Current opinion in ophthalmology*. 2012; 23(6): 491–496. DOI: 10.1097/ICU.0b013e328358ba14. PMID: 23014265.
49. Ingster-Moati I., Bui Quoc E., Pless M. et al. Ocular motility and Wilson's disease: a study on 34 patients. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2007; 78(11): 1199–1201. DOI: 10.1136/jnnp.2006.108415. PMID: 17470473.
50. Jung H.-K., Choi S.Y., Kim J.-M., Kim J.-S. Selective slowing of downward saccades in Wilson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2013; 19(1): 134–135. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2012.05.023. PMID: 22721972.
51. Abel L.A., Walterfang M., Fietz M. et al. Saccades in adult Niemann-Pick disease type C reflect frontal, brainstem, and biochemical deficits. *Neurology*. 2009; 72(12): 1083–1086. DOI: 10.1212/01.wnl.0000345040.01917.9d. PMID: 19307542.
52. Zee D.S., Yee R.D., Cogan D.G. et al. Ocular motor abnormalities in hereditary cerebellar ataxia. *Brain*. 1976; 99(2): 207–234. DOI: 10.1093/brain/99.2.207. PMID: 990897.
53. Moscovich M., Okun M.S., Favilla C. et al. Clinical evaluation of eye movements in spinocerebellar ataxias: a prospective multicenter study. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2015; 35(1): 16–21. DOI: 10.1097/WNO.000000000000167. PMID: 25259863.
54. Rodríguez-Labrada R., Velázquez-Pérez L. Eye Movement Abnormalities in Spinocerebellar Ataxias. 2012. *Spinocerebellar Ataxia*, Dr. José Gazulla (Ed.), ISBN: 978-953-51-0542-8, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/spinocerebellar-ataxia/eye-movement-abnormalities-in-spinocerebellar-ataxias>.
39. Anderson T.J., MacAskill M.R. Eye movements in patients with neurodegenerative disorders. *Nature reviews Neurology*. 2013; 9(2): 74–85. DOI: 10.1038/nrneuro.2012.273. PMID: 23338283.
40. Burrell J.R., Hornberger M., Carpenter R.H.S. et al. Saccadic abnormalities in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2012; 78(23): 1816–1823. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318258f75c. PMID: 22573637.
41. Boxer A.L., Garbutt S., Seeley W.W. et al. Saccade abnormalities in autopsy-confirmed frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer disease. *Archives of neurology*. 2012; 69(4): 509–517. DOI: 10.1001/archneuro.2011.1021. PMID: 22491196.
42. Garbutt S., Matlin A., Hellmuth J. et al. Oculomotor function in frontotemporal lobar degeneration, related disorders and Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology*. 2008; 131(Pt 5): 1268–1281. DOI: 10.1093/brain/awn047. PMID: 18362099.
43. Kapoula Z., Yang Q., Otero-Millan J. et al. Distinctive features of microsaccades in Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment. *Age*. 2014; 36(2): 535–543. DOI: 10.1007/s11357-013-9582-3. PMID: 24037325.
44. Lasker A.G., Zee D.S., Hain T.C. et al. Saccades in Huntington's disease: initiation defects and distractibility. *Neurology*. 1987; 37(3): 364–370. PMID: 2950337.
45. Peltch A., Hoffman A., Armstrong I. et al. Saccadic impairments in Huntington's disease. *Experimental Brain Research*. 2008; 186(3): 457–469. DOI: 10.1007/s00221-007-1248-x. PMID: 18185924.
46. Grabska N., Rudzińska M., Wójcik-Pedziwiatr M. et al. Saccadic eye movements in juvenile variant of Huntington disease. *Neurologia i neurochirurgia polska*. 2014; 48(4): 236–241. DOI: 10.1016/j.pjnns.2014.06.003. PMID: 25168321.
47. Rupp J., Blekher T., Jackson J. et al. Progression in prediagnostic Huntington disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2010; 81(4): 379–384. DOI: 10.1136/jnnp.2009.176982. PMID: 19726414.
48. Clark D., Eggenberger E. Neuro-ophthalmology of movement disorders. *Current opinion in ophthalmology*. 2012; 23(6): 491–496. DOI: 10.1097/ICU.0b013e328358ba14. PMID: 23014265.
49. Ingster-Moati I., Bui Quoc E., Pless M. et al. Ocular motility and Wilson's disease: a study on 34 patients. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2007; 78(11): 1199–1201. DOI: 10.1136/jnnp.2006.108415. PMID: 17470473.
50. Jung H.-K., Choi S.Y., Kim J.-M., Kim J.-S. Selective slowing of downward saccades in Wilson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2013; 19(1): 134–135. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2012.05.023. PMID: 22721972.
51. Abel L.A., Walterfang M., Fietz M. et al. Saccades in adult Niemann-Pick disease type C reflect frontal, brainstem, and biochemical deficits. *Neurology*. 2009; 72(12): 1083–1086. DOI: 10.1212/01.wnl.0000345040.01917.9d. PMID: 19307542.
52. Zee D.S., Yee R.D., Cogan D.G. et al. Ocular motor abnormalities in hereditary cerebellar ataxia. *Brain*. 1976; 99(2): 207–234. DOI: 10.1093/brain/99.2.207. PMID: 990897.
53. Moscovich M., Okun M.S., Favilla C. et al. Clinical evaluation of eye movements in spinocerebellar ataxias: a prospective multicenter study. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2015; 35(1): 16–21. DOI: 10.1097/WNO.000000000000167. PMID: 25259863.
54. Rodríguez-Labrada R., Velázquez-Pérez L. Eye Movement Abnormalities in Spinocerebellar Ataxias. 2012. *Spinocerebellar Ataxia*, Dr. José Gazulla (Ed.), ISBN: 978-953-51-0542-8, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/spinocerebellar-ataxia/eye-movement-abnormalities-in-spinocerebellar-ataxias>.

**Информация об авторах:** Белякова-Бодина Александра Игоревна – лаборант-исследователь лаб. клинической нейрофизиологии ФГБНУ НЦН. 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., 80. E-mail: [gde.na.zemle@gmail.com](mailto:gde.na.zemle@gmail.com);  
Брутян А.Г. – к.м.н., зав. лаб. клинической нейрофизиологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Бриль Е.В. – к.м.н., руководитель Федерального неврологического центра экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия;  
Зимнякова О.С. – к.м.н., врач-невролог Федерального неврологического центра экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, Москва, Россия;  
Аникина М.А. – к.м.н., зав. отд. неврологии и нейрореабилитации ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Aleksandra I. Belyakova-Bodina, Technician, Laboratory of Clinical Neurophysiology, Research Center of Neurology, 125367, Moscow, Russia, Volokolamskoe sh., 80. E-mail: [gde.na.zemle@gmail.com](mailto:gde.na.zemle@gmail.com);  
Amayak G. Brutyanyan, PhD, Head of Laboratory of Clinical Neurophysiology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Ekaterina V. Bril', PhD, Head of the Federal Center of extrapyramidal disorders and psychiatry, A.I. Burnazyan Federal Medical and Biophysical Center, Moscow, Russia;  
Olga S. Zimnyakova, PhD, Neurologist, Federal Center of extrapyramidal disorders and psychiatry, A.I. Burnazyan Federal Medical and Biophysical Center, Moscow, Russia;  
Marina A. Anikina — PhD, Head of Department of Neurology and Neurorehabilitation, A.I. Burnazyan Federal Medical and Biophysical Center, Moscow, Russia.

# Клинический случай применения ПЭТ/КТ в ранней диагностике болезни Альцгеймера

С.В. Прокопенко<sup>1</sup>, Б.В. Баранкин<sup>2</sup>, Н.М. Марьина<sup>2</sup>, Е.Ю. Можейко<sup>1</sup>, А.Ф. Безденежных<sup>1</sup>, Т.Д. Корягина<sup>1</sup>, Н.Г. Чанчикова<sup>2</sup>,  
Н.А. Токарев<sup>2</sup>, Е.А. Карлова<sup>2</sup>, А.В. Озерская<sup>2</sup>, Е.А. Бадрин<sup>2</sup>, К.В. Белугин<sup>2</sup>, А.А. Савельева<sup>2</sup>, Н.В. Шепелевич<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ, Красноярск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», Красноярск, Россия

*В статье представлено описание клинического случая пациентки с болезнью Альцгеймера на ранней стадии нейродегенеративного процесса. Большая жалоб не предъявляла; на прием нейропсихолога ее привел муж, которого насторожил семейный анамнез (теща страдала болезнью Альцгеймера) и некоторая забывчивость пациентки. На первом этапе диагноз был заподозрен в результате нейропсихологического исследования когнитивных функций, оценка которых соответствовала умеренному когнитивному расстройству. В дальнейшем с целью верификации нейродегенеративного заболевания была проведена позитронно-эмиссионная томография головного мозга с [<sup>18</sup>F]-фтордезоксиглюкозой. Выявлен гипометаболизм радиофармпрепарата в коре височных и теменных долей, в ассоциативной коре левой лобной и правой затылочной долей, в задней части левой поясной извилины, что коррелировало с данными когнитивного статуса и позволило выставить нозологический диагноз на ранней стадии заболевания.*

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, ранняя диагностика, позитронно-эмиссионная томография.

**Для цитирования:** Прокопенко С.В., Баранкин Б.В., Марьина Н.М. и др. Клинический случай применения ПЭТ/КТ в ранней диагностике болезни Альцгеймера. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(4): 65–70.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.7

## PET-CT in early detection of Alzheimer's disease: a case report

Semen V. Prokopenko<sup>1</sup>, Boris V. Barankin<sup>2</sup>, Natal'ya M. Mar'ina<sup>2</sup>, Elena Y. Mozheyko<sup>1</sup>, Anna F. Bezdenezhnykh<sup>1</sup>, Tat'yana D. Koryagina<sup>1</sup>,  
Natal'ya G. Chanchikova<sup>2</sup>, Nikolay A. Tokarev<sup>2</sup>, Elena A. Karlova<sup>2</sup>, Anastasiya V. Ozerskaya<sup>2</sup>, Evgeniy A. Badrin<sup>2</sup>, Kirill V. Belugin<sup>2</sup>,  
Anastasiya A. Savel'eva<sup>2</sup>, Nikolay V. Shepelevich<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>2</sup>Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia

*The article describes a clinical case of a female Alzheimer disease patient at an early stage of the neurodegenerative process. The patient did not have any complaints. She was taken to the neuropsychologist by her husband that was concerned because of the patient's family history (his mother-in-law suffered of Alzheimer's disease) and the emergence of some memory problems in his wife. The diagnosis was suspected based on the results of neuropsychological evaluation of cognitive functions which corresponded to mild cognitive impairment. To confirm the presence of a neurodegenerative disease brain positron-emission tomography with F-18 fluorodesoxyglucose (FDG) was performed. Hypometabolism of the imaging agent was detected in the temporal and parietal lobes cortex, in the association cortex of the left temporal and the right occipital lobes, and in the posterior part of the left cingulate gyrus. This findings correlated with the data of the patient's cognitive evaluation and thus provided the nosological diagnosis at an early stage of the disease.*

**Keywords:** Alzheimer's disease, early detection, positron-emission tomography.

**For citation:** Prokopenko S.V., Barankin B.V., Mar'ina N.M. et al. [PET-CT in early detection of Alzheimer's disease: a case report]. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2017; 11(4): 65–70.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.7

### Введение

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) — метод исследования внутренних органов и тканей тела, позволяющий оценить такие метаболические показатели, как утилизация кислорода, обмен глюкозы, капиллярный кровоток и перфузия, сродство специфических рецепторов и их количество. Полученная информация позволяет выявить

отклонения в жизнедеятельности клеток головного мозга, которые возникают в самом начале развития того или иного заболевания [1].

ПЭТ головного мозга — новейший метод исследования, позволяющий при помощи специальных радиофармпрепаратов (РФП) получить информацию о функциональном состоянии различных отделов головного мозга. В то время как магнитно-резонансная томография (МРТ) и компью-

терная томография (КТ) используются для исследования анатомической структуры мозговой ткани, ПЭТ применяется для оценки ее функциональной активности, в связи с чем этот вариант диагностики называют «функциональной томографией». Показания к ПЭТ головного мозга включают [1]: 1) сосудистые заболевания головного мозга – при этом ПЭТ головного мозга позволяет выявить даже незначительные гемодинамические нарушения, определить степень их выраженности и распространенности, провести дифференциацию сосудистой деменции от других ее видов; 2) объемные процессы головного мозга – наиболее раннее выявление опухолей, их дифференциальная диагностика с другими объемными образованиями (абсцесс, киста), оценка степени злокачественности, определение продолженного роста опухоли, размеров и границ опухолей, четко не визуализирующихся на КТ или МРТ, оценка результатов радиологического лечения и химиотерапии; определение степени радикальности удаления опухоли; 3) эпилепсия – выявление местоположения эпилептического очага и оценка метаболических нарушений в них. В межприступный период зона эпилептогенного очага характеризуется гипометаболизмом РФП, причём область сниженного метаболизма в ряде случаев значительно превышает размеры очага, устанавливаемые с помощью структурных методов нейровизуализации; 4) нейрохирургические вмешательства – с помощью ПЭТ врачи определяют наиболее значимые функциональные зоны мозга, чтобы избежать их повреждения в ходе оперативного вмешательства; 5) нейродегенеративные заболевания – выявление патологии и подтверждение диагноза, дифференциальная диагностика сосудистого и нейродегенеративного поражения, ранняя диагностика болезни Альцгеймера (БА), ранняя диагностика патологии экстрапирамидной системы.

Для проведения ПЭТ больному внутривенно вводят РФП – биологически активное соединение, меченное испускающим позитроны (особый тип частиц) радиоактивным изотопом. В неврологии чаще всего используется [<sup>18</sup>F]-фтордезоксиглюкоза ([<sup>18</sup>F]-ФДГ), меченная радиоактивным изотопом, для других целей применяются другие РФП, в том числе фторхолин, метионин, меченный радиоактивным углеродом и др. Все РФП обладают коротким периодом полураспада, поэтому обычно синтезируются на месте, в ПЭТ-центрах.

Использование [<sup>18</sup>F]-ФДГ позволяет качественно измерить церебральный захват глюкозы. При некоторых неврологических заболеваниях (различные виды деменции, болезнь Паркинсона, БА, инсульт) захват глюкозы снижается в специфических регионах мозга, показывая функциональный дефицит в этих отделах ЦНС.

В день исследования, за 6 часов до проведения ПЭТ/КТ диагностики, пациенту необходимо прекратить прием пищи. Не менее чем за один час до начала исследования пациенту внутривенно вводят необходимое количество РФП, который в течение часа распределялся по организму (время обследования может изменяться в зависимости от РФП и вида исследований). Сокращающиеся мышцы влияют на потребление РФП, что может сказаться на результатах исследования, поэтому необходимо максимально снизить двигательную и речевую активность, а также соблюдать покой после введения препарата. С этой целью после введения препарата пациенту предлагают отдохнуть в специально отведенной для этого комнате релаксации.

Представляем собственный клинический случай применения ПЭТ для диагностики болезни Альцгеймера.

### Описание случая

В клинику ФСНКЦ ФМБА России обратился родственник (муж) пациентки М., 62 лет, пришедший на прием вместе с супругой. Со слов мужа, пациентка в течение последнего года стала периодически забывать о совместно намеченных делах, что начинало сказываться в повседневной жизни. Сама больная предъявляла жалобы на «необъяснимую тревожность». При дополнительном опросе выяснено, что у больной бывают трудности ориентировки на улице или в малознакомых помещениях. Снижение памяти проявлялось в виде забывчивости в быту, пациентка теряла вещи в доме, испытывала трудности при назывании имен или предметов. Она также отмечала повышенную тревожность и беспокойство. Со слов родственников, нарушения памяти впервые появились 3 года назад и постепенно прогрессируют. Пациентка М. наблюдалась по поводу миомы матки и мастопатии, другие хронические заболевания, в том числе сосудистые факторы риска, ею отрицались.

Со слов мужа, у матери пациентки примерно с 65 лет отмечались прогрессирующие нарушения памяти, дезориентировка, а позднее – галлюцинации, была диагностирована БА.

В соматическом и неврологическом статусе отклонений выявлено не было. На приеме проведено развернутое нейропсихологическое обследование по методу А.Р. Лурии [2]. По результатам было обнаружено легкое снижение нейродинамического компонента высшей психической деятельности в виде недостаточности общего внимания, некоторого снижения темпа, увеличения времени выполнения таблиц Шульте до 103 с. Однако ведущими были оптико-пространственные (рис. 1) и модально-неспецифические нарушения памяти. Так, в пробе «Запоминание двух серий по три слова» определялась невозможность непосредственного воспроизведения двух серий по 3 слова после первого зачитывания серий слов – пациентка не смогла воспроиз-

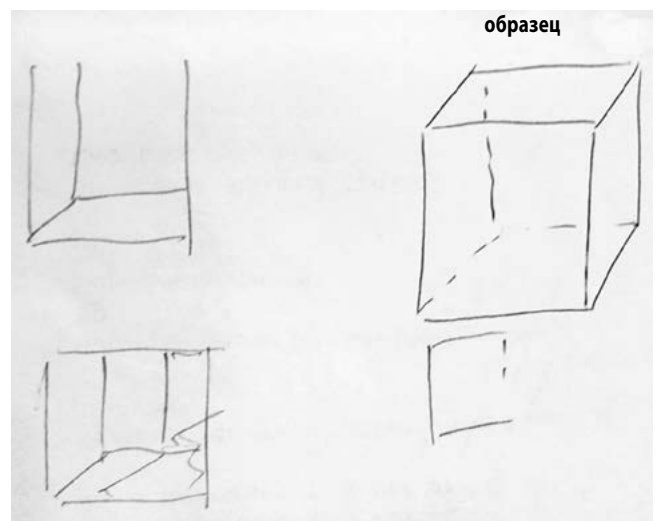


Рис. 1. Проба с копированием куба, выполненная пациенткой М. при нейропсихологическом исследовании

Fig. 1. The test of copying the cube performed by the patient M. as a part of neuropsychological evaluation

вести ни одного слова из 6; после второй попытки – воспроизвела лишь первую серию, после третьего предъявления – 3 слова из 6, после четвертого повторения – удалось воспроизвести обе серии. При отсроченном припоминании после гетерогенной интерференции счетом в течение 2 мин – снижение воспроизведения (5 из 6 слов).

В пробе «Воспроизведение геометрических фигур по памяти» – снижение непосредственного воспроизведения (4 фигуры из 6, ошибки по типу зеркального воспроизведения, единичная персеверация), снижение отсроченного воспроизведения (4 из 6 фигур). Указанные изменения можно характеризовать, как модально-неспецифические расстройства памяти в виде повышения тормозимости следов в условиях гомо- и гетерогенной интерференции, характерные для патологии медиальных височных отделов головного мозга.

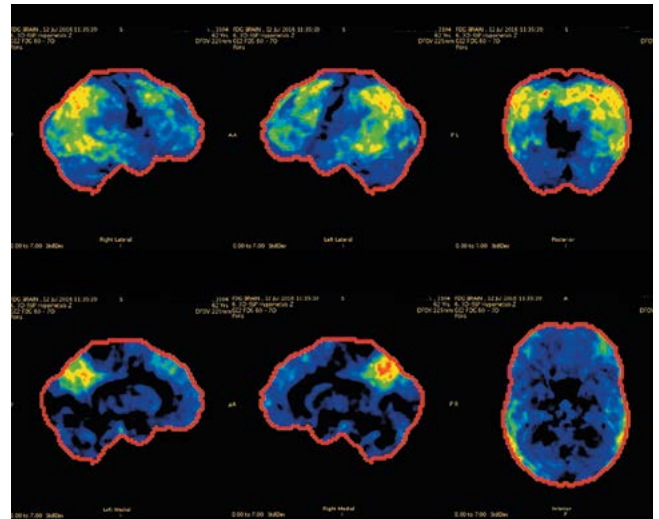
Также обнаружены первичные дефекты кинестетического праксиса, больше справа, и вторичное нарушение кинестетического праксиса на фоне трудностей усвоения программ. Остальные виды гнозиса – счет, речь, чтение, письмо, регуляция, контроль, программирование и мышление – были сохранены. При обследовании наблюдались снижение общего фона настроения, тревожность пациентки, однако при тестировании по Госпитальной шкале тревоги и депрессии были получены нормальные показатели (5 баллов и 1 балл). Таким образом, по данным нейропсихологического обследования выявлялась заинтересованность теменно-затылочных отделов с акцентом справа, нижнетеменных отделов с акцентом слева, билатеральная заинтересованность медио-базальных височных отделов с ведущими умеренными мнестическими и оптико-пространственными нарушениями, дефектами кинестетического праксиса с двух сторон; выявлен также тревожно-субдепрессивный синдром.

При использовании количественной оценки когнитивных нарушений с использованием кратких психометрических шкал получены следующие результаты: минимальная оценка психического статуса (MMSE) – 27 баллов, батарея лобных тестов – 16 баллов, тест рисования часов – 7 баллов.

По данным МРТ головного мозга была выявлена умеренная гидроцефалия ex vacuo без специфических изменений вещества головного мозга. Без выставлен предварительный диагноз: дебют нейродегенеративного заболевания по типу БА, пресенильная форма, с умеренными когнитивными расстройствами (УКР) амнестического типа, оптико-пространственными нарушениями, дефектами кинестетического праксиса; тревожно-субдепрессивный синдром.

Для верификации диагноза назначена ПЭТ головного мозга с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Сканирование осуществлялось на совмещенном ПЭТ/КТ томографе Discovery 600 (General Electric) и состояло из двух этапов: сначала выполнялось КТ-исследование в спиральном режиме с толщиной слоя 3,75 мм, затем проводилось ПЭТ-сканирование в режиме 3D продолжительностью 10 мин с итеративной реконструкцией полученных изображений. Для обработки данных использовали программный пакет Cortex ID рабочей станции AW Volume Share 5.

При совмещенной ПЭТ/КТ головного мозга при исследовании метаболизма глюкозы в корковых образованиях выявлено значительное снижение уровня фиксации РФП в теменных и височных долях, а также в ассоциативной коре



**Рис. 2. ПЭТ сканы пациентки М.**  
Красным, желтым, зеленым высвечиваются зоны гипометаболизма  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, синим – зоны нормального метаболизма  $^{18}\text{F}$ -ФДГ

**Fig. 2. PET scans of the patient M.**  
The zones of F-18 (FDG) hypometabolism are colored in red, yellow, and green, the zones of normal F-18 (FDG) metabolism – in blue

левой лобной и правой затылочной долях. При анализе полученных изображений методом 3D-SSD (при нормализации по мосту) получены следующие данные: Z-счет в ассоциативной коре правой теменной доли – 3,92, левой – 3,58; в медиальных отделах теменной доли справа – 3,83, слева – 2,92; в ассоциативной коре правой височной доли – 2,37, левой – 2,44; в ассоциативной коре левой лобной доли – 2,37; в ассоциативной коре правой затылочной доли – 2,65.

Кроме того, при анализе уровня аккумуляции РФП выявлено снижение метаболизма глюкозы в заднем отделе левой поясной извилины на 9% (по сравнению с мозжечком).

Изменений метаболизма глюкозы в сенсомоторной коре, в медиальных отделах зрительных долей, подкорковых структурах, мозжечке, стволе, превышающих показатели физиологической вариабельности, не выявлено (рис. 2).

**Заключение:** гипометаболизм  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в коре височных и теменных долей, в ассоциативной коре левой лобной и правой затылочной долей, в задней части левой поясной извилины. ПЭТ-картина соответствует текущему нейродегенеративному заболеванию.

Таким образом, данные ПЭТ полностью совпали с топическим диагнозом, установленным при нейропсихологическом обследовании. Предварительный диагноз БА получил дополнительное подтверждение, продолжено соответствующее лечение.

## Обсуждение

БА является наиболее частой причиной синдрома деменции, который обычно начинается с мнестических расстройств с последующим развитием мультимодального когнитивного дефицита [3, 4]. Диагностика БА базируется преимущественно на клинических критериях. В соответствии с диагностическими рекомендациями, разработанными международными экспертными группами, в том



числе NINCDS-ADRDA [5], CERAD [6] и МКБ-10, прижизненный диагноз БА основан на присутствии следующих облигатных признаков: наличие синдрома деменции; развитие множественного дефицита познавательных функций; постепенное малозаметное начало и неуклонное прогрессирование нарушений когнитивных функций; отсутствие данных клинического или специальных параклинических исследований, которые могли бы указать на то, что расстройства когнитивных функций обусловлены каким-либо другим заболеванием или повреждением ЦНС. Признаки когнитивных нарушений должны выявляться вне состояний помрачения сознания. Применение перечисленных диагностических критериев позволило повысить точность клинической диагностики БА до 90–95%, однако достоверное подтверждение диагноза возможно только при аутопсии [7].

В 2011 г. критерии диагностики БА были пересмотрены, однако рекомендации, касающиеся диагностической роли  $^{18}\text{F}$ -ФДГ–ПЭТ и МРТ при БА и УКР, до сих пор находятся в определенном противоречии. Тем не менее данные ПЭТ играют роль признанного биомаркера нейродегенерации при деменциях различного генеза. Например, снижение метаболизма  $^{18}\text{F}$ -ФДГ–ПЭТ в соответствующих отделах мозга считается маркером нейронального повреждения при БА [8].

В соответствии с опубликованными исследованиями,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ–ПЭТ на ранних стадиях БА может выявить снижение метаболизма глюкозы в теменно-височной ассоциативной коре, задней поясной извилине, области предклинья [8–10], что совпадает с выявленными нами изменениями (рис. 2). Указанные изменения нельзя объяснить «естественным» старением, так как у здоровых пожилых людей метаболизм в области задней поясной извилины значительно выше, чем в других областях коры, а метаболизм в теменной области равен таковому в первичной сенсомоторной коре [8].

С учетом наличия у пациентки сочетания амнестического синдрома, оптико-пространственных нарушений и дисрегуляторных расстройств, целесообразной была дифференциальная диагностика между БА и некоторыми другими видами деменции, в частности – ранней стадией деменции с тельцами Леви (ДТЛ). Однако отсутствие зрительного галлюцинаторного синдрома, ранней вегетативной дисфункции, нарушений сна, проявлений атипичного паркинсонизма, флуктуаций симптоматики свидетельствовали против диагноза ДТЛ. Картина  $^{18}\text{F}$ -ФДГ–ПЭТ в случае ДТЛ характеризуется снижением метаболизма глюкозы в коре теменно-височных областей и затылочных долей, при этом раньше и более выражено, чем при БА, уменьшается накопление РФП в лобных долях, отмечается значимый гипометаболизм в передних отделах поясных извилин, префронтальной коре, лентикулярных ядрах [1, 10].

Степень выраженности нейродегенеративного процесса по данным ПЭТ/КТ в представленном клиническом случае ранней стадии БА соответствуют степени УКР. Действительно, в случае более тяжелой стадии БА гипометаболические регионы простираются к лобной ассоциативной коре (чего не было в представленном случае); в то же время умеренной и тяжелой стадии может соответствовать относительно нормальный метаболизм стриатума, таламуса, первичной сенсомоторной коры, зрительной коры и мозжечка [8].

Особенностью ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ является то, что картина снижения метаболической активности в той или иной области определяется не абсолютными, а относительными показателями по отношению к какому-либо участку мозга, априори принятому за «здоровый». Так, часто метаболическую активность оценивают по отношению к мосту мозга, мозжечку или другим отделам мозга. В нашем случае нормализация показателей приведена по мосту мозга.

Возможность ранней диагностики БА с помощью  $^{18}\text{F}$ -ФДГ–ПЭТ и преимущество этого метода перед МРТ обсуждается в различных исследованиях [8, 10–14]. С одной стороны, очевидно, что соответствующие нейродегенеративному процессу изменения метаболизма предшествуют структурным изменениям, поэтому ПЭТ/КТ с оценкой метаболизма глюкозы обеспечивает более раннюю диагностику. Однако при БА снижение метаболизма глюкозы в медиальной височной коре (включая гиппокамп) не так очевидно по сравнению с височно-теменной или задней поясной корой (причина – высокий фоновый уровень метаболизма глюкозы в неокортексе в целом), поэтому значимые ПЭТ-изменения в гиппокампе по мере прогрессирования заболевания до средней и тяжелой степени тяжести обычно не наблюдаются [6]. Это отличает ПЭТ/КТ-данные у пациентов с БА от данных МРТ, где ранним признаком считается атрофия гиппокампа. Это позволило некоторым авторам [11] считать метод МРТ более полезным для раннего выявления БА, чем  $^{18}\text{F}$ -ФДГ–ПЭТ.

Как известно, УКР могут являться следствием самой разнообразной патологии [3, 4]. Согласно имеющимся исследованиям, УКР в связи с дебютом БА демонстрируют общий паттерн снижения метаболизма глюкозы, аналогичный изменениям, характерным для стадии «мягкой» деменции. Поэтому выявленные изменения могут показывать, что в ближайшем будущем у пациентки с большой вероятностью разовьется развернутая клиническая картина БА [8].

Изменения, выявляемые при ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ при УКР и ранней стадии БА, трудны для визуальной детекции. Поэтому для оценки гипометаболизма применяются специальные статистические методы оценки. В частности, применяются встроенные программы – оболочки для анализа изображений, которые отмечают интенсивность гипометаболизма в виде расстояния между нормализованным параметром интенсивности метаболической активности (средним или медианой) и рассчитанным в определенной точке параметром активности накопления глюкозы в виде количества «стандартных отклонений» от среднего. Есть и другие способы оценки, в том числе авторские, которые подразумевают расчет количества активности в объеме той или иной выделенной области изображения; этот показатель коррелирует с объемом поврежденных нейронов.

Таким образом, ПЭТ является информативным диагностическим методом, благодаря которому возможна диагностика заболеваний на самом раннем этапе их развития – до появления морфологических изменений. ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ занимает важное место в своевременном распознавании БА [12, 13], в том числе в рамках дифференциальной диагностики деменций и прогнозирования трансформации УКР в раннюю стадию БА [14].

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

## Список литературы

1. Dierckx R.A.J.O., Otte A., de Vries E.F.J., Leenders K.L. (Eds.) PET and SPECT in Neurology. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2014; 1074 p.
2. Лурия А.Р. Высшие корковые функции и их нарушения при локальных поражениях мозга. М.: Изд-во МГУ. 1962; 431 с.
3. Дамулин И.В. Когнитивные расстройства. Некоторые вопросы клиники, диагностики, лечения. М.: Медицина, 2012.
4. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. (ред.) Деменции: рук. для врачей. М.: МЕДпресс-информ. 2010; 264 с.
5. McKhann G., Drachman D., Folstein M. et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 7 (34): 939–44. PMID: 6610841.
6. Mirra S.S., Gearing M., McKeel D.W. et al. Interlaboratory comparison of neuropathology assessments in Alzheimer's disease: a study of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1994; 3 (53): 303–15. PMID: 8176413.
7. Гаврилова С.И. Психические расстройства при первичных дегенеративных (атрофических) процессах головного мозга. Руководство по психиатрии: в 2-х т. Т.2 / А.С. Тиганов, А.В. Снежневский, Д.Д. Орловская и др. / под ред. А.С. Тиганова. М.: Медицина, 1999: 57–117.
8. Ishii K. PET Approaches for Diagnosis of Dementia. *Am J Neuroradiol* 2014; 35(11): 2030–8. doi: 10.3174/ajnr.A3695. PMID: 23945233.
9. Shivamurthy V.K., Tahari A.K., Marcus C., Subramaniam R.M. Brain FDG PET and the Diagnosis of Dementia. *American Journal of Roentgenology*. 2015; 204: W76–W85. PMID: 25539279 DOI: 10.2214/AJR.13.12363.
10. Кондаков А.К., Знаменский И.А., Мосин Д.Ю. и др. Возможности ядерной медицины в диагностике деменций. *Вестник РГМУ* 2016; 6: 43–47.
11. Karow D.S., McEvoy L.K., Fennema-Notestine C. et al. Relative capability of MR imaging and FDG PET to depict changes associated with prodromal and early Alzheimer disease. *Radiology*. 2010; 256: 932–42. PMID: 16550383 DOI: 10.1007/s00259-005-0050-x.
12. Kawachi T., Ishii K., Sakamoto S. et al. Comparison of the diagnostic performance of FDG-PET and VBM-MRI in very mild Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006; 33: 801–09. PMID: 16550383 DOI: 10.1007/s00259-005-0050-x.
13. Matsunari I., Samuraki M., Chen W.P. et al. Comparison of 18F-FDG PET and optimized voxel-based morphometry for detection of Alzheimer's disease: aging effect on diagnostic performance. *J Nucl Med*. 2007; 48: 1961–70. PMID: 19001534 DOI: 10.3174/ajnr.A1357.
14. Yuan Y., Gu Z.X., Wei W.S. Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009; 30: 404–10. PMID: 19001534 DOI: 10.3174/ajnr.A135.

## References

1. Dierckx R.A.J.O., Otte A., de Vries E.F.J., Leenders K.L. (Eds.) PET and SPECT in Neurology. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2014; 1074 p.
2. Luriya A.R. Vysshie korkovye funktsii i ikh narusheniya pri lokal'nykh porazheniyakh mozga. [Higher cortical functions and their disturbances in case of local brain lesions]. Moscow: Izd-vo MGU. 1962; 431 p. (In Russ.)
3. Damulin I.V. Kognitivnye rasstroystva. Nekotorye voprosy kliniki, diagnostiki, lecheniya. [Cognitive disorders. Aspects of the clinic, diagnosis, treatment]. Moscow: Meditsina, 2012. (In Russ.)
4. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. et al. (Eds.) Dementsii : rukovodstvo dlya vrachev. [Dementia: a guide for doctors]. Moscow: MEDpress-inform. 2010; 264 p. (In Russ.)
5. McKhann G., Drachman D., Folstein M. et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 7 (34): 939–44. PMID: 6610841.
6. Mirra S.S., Gearing M., McKeel D.W. et al. Interlaboratory comparison of neuropathology assessments in Alzheimer's disease: a study of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1994; 3 (53): 303–15. PMID: 8176413.
7. Gavrilova S.I. Psikhicheskie rasstroystva pri pervichnykh degenerativnykh (atroficheskikh) protsessakh golovnogo mozga. [Mental disorders in the primary degenerative (atrophic) processes of the brain]. In: Manual of Psychiatry. Ed.: A.S. Tiganova. Moscow: Meditsina, 1999: 57–117. (In Russ.)
8. Ishii K. PET Approaches for Diagnosis of Dementia. *Am J Neuroradiol* 2014; 35(11): 2030–8. doi: 10.3174/ajnr.A3695. PMID: 23945233.
9. Shivamurthy V.K., Tahari A.K., Marcus C., Subramaniam R.M. Brain FDG PET and the Diagnosis of Dementia. *American Journal of Roentgenology*. 2015; 204: W76–W85. PMID: 25539279 DOI: 10.2214/AJR.13.12363.
10. Kondakov A.K., Znamenskiy I.A., Mosin D.Yu. et al. [The possibilities of nuclear medicine in the diagnosis of dementia]. *Vestnik RGMU* 2016; 6: 43–47. (In Russ.)
11. Karow D.S., McEvoy L.K., Fennema-Notestine C. et al. Relative capability of MR imaging and FDG PET to depict changes associated with prodromal and early Alzheimer disease. *Radiology*. 2010; 256: 932–42. PMID: 16550383 DOI: 10.1007/s00259-005-0050-x.
12. Kawachi T., Ishii K., Sakamoto S. et al. Comparison of the diagnostic performance of FDG-PET and VBM-MRI in very mild Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006; 33: 801–09. PMID: 16550383 DOI: 10.1007/s00259-005-0050-x.
13. Matsunari I., Samuraki M., Chen W.P. et al. Comparison of 18F-FDG PET and optimized voxel-based morphometry for detection of Alzheimer's disease: aging effect on diagnostic performance. *J Nucl Med*. 2007; 48: 1961–70. PMID: 19001534 DOI: 10.3174/ajnr.A1357.
14. Yuan Y., Gu Z.X., Wei W.S. Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009; 30: 404–10. PMID: 19001534 DOI: 10.3174/ajnr.A135.

**Информация об авторах:** Корягина Татьяна Дмитриевна – к.м.н., асс. каф. нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, 660049, г. Красноярск, ул. К. Маркса д. 34б. E-mail: t6868@mail.ru;

Прокопенко С.В. – д.м.н., проф., зав. каф. нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия;

Баранкин Б.В. – ген. директор ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России, Красноярск, Россия;

Марьина Н.М. – заместитель главного врача по неврологии ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России, Красноярск, Россия;

Можейко Е.Ю. – д.м.н., доц. каф. нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия;

Безденежных А.Ф. – асс. каф. нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия;

Чанчикова Н.Г. – директор центра ядерной медицины ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России, Красноярск, Россия;

Токарев Н.А. – нач. циклотронно-радиохимического комплекса центра ядерной медицины ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России, Красноярск, Россия;

Карлова Е.А. – к.м.н., врач-рентгенолог центра ядерной медицины ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России, Красноярск, Россия;

Озерская А.В. – химик-эксперт центра ядерной медицины ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России, Красноярск, Россия;

Бадрин Е.А. – нач. лаб. контроля качества центра ядерной медицины ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России, Красноярск, Россия;

Белугин К.В. – химик-эксперт центра ядерной медицины ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России, Красноярск, Россия;

Савельева А.А. – врач-рентгенолог центра ядерной медицины ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России, Красноярск, Россия;

Шепелевич Н.В. – к.ф.м.н., физик-эксперт центра ядерной медицины ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России, Красноярск, Россия

**Information about the authors:** Tat'yana D. Koryagina, PhD, Assistant Professor, Department of nervous system diseases with rehabilitation courses, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky. 660049, Russia, Krasnoyarsk, ul. K. Marksa, 34 B; e-mail: t6868@mail.ru;

Semen V. Prokopenko, D.Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of nervous system diseases with rehabilitation courses, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia;

Boris V. Barankin, Director, Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia;

Natal'ya M. Mar'ina, Deputy Chief Doctor, Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia;

Elena Y. Mozheyko, D.Sci. (Med.), Associate Professor, Department of nervous system diseases with rehabilitation courses, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia;

Anna F. Bezdenezhnykh, Assistant Professor, Department of nervous system diseases with rehabilitation courses, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia;

Natal'ya G. Chanchikova, Head of Nuclear medicine center, Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia;

Nikolay A. Tokarev, Chief of cyclotron radiochemical complex, Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia;

Elena A. Karlova, PhD, radiologist, Nuclear medicine center, Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia;

Anastasiya V. Ozerskaya, Chemist, Nuclear medicine center, Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia;

Evgeniy A. Badrin, Chief of quality control laboratory, Nuclear medicine center, Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia;

Kirill V. Belugin, Chemist, Nuclear medicine center, Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia;

Anastasiya A. Savel'eva, Radiologist, Nuclear medicine center, Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia;

Nikolay V. Shepelevich, PhD, physicist, Nuclear medicine center, Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia

# Ишемический инсульт и наследственные тромбофилические состояния

Н.В. Пизова

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

*В обзоре представлен детальный анализ роли наиболее распространенных форм тромбофилий в формировании риска ишемического инсульта и атеротромбоза в популяции. Рассмотрено функциональное значение различных генотипов β-фибриногена в их взаимосвязи с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения, атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий, артериальной гипертензией. Представлены ассоциации между развитием инсульта и такими ключевыми генетическими факторами, как Лейденская мутация (фактор V), мутации в генах протромбина, ингибитора активатора плазминогена I типа, гликопротеина IIIa и др. Представлены собственные данные, касающиеся распространенности различных вариантов наследственных тромбофилий в группе из 43 пациентов с ишемическим инсультом неуточненного генеза.*

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, наследственные тромбофилии, генетические полиморфизмы.

**Для цитирования:** Пизова Н.В. Ишемический инсульт и наследственные тромбофилические состояния. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(4): 71–80.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.8

## Ischemic stroke and inherited thrombophilias

Natalya V. Pizova

Yaroslavl' State Medical University, Yaroslavl', Russia

*In this review the impact of the most common thrombophilias on the risk of ischemic stroke and atherothrombosis is thoroughly analyzed. The functional role of different β-fibrinogen genotypes was reviewed and their correlations with ischemic cerebrovascular diseases, brachiocephalic artery atherosclerosis and arterial hypertension are evaluated. In addition, associations of stroke with key genetic factors such as the Leyden mutation (factor V), mutations in the genes of prothrombin, PAI-1 (plasminogen activator inhibitor), glycoprotein IIIa, etc. are assessed. Results of the authors' own works on the occurrence of various inherited thrombophilias in a group of 43 patients with ischemic stroke of undefined origin are presented.*

**Keywords:** ischemic stroke, inherited thrombophilia, genetic polymorphisms.

**For citation:** Pizova N.V. [Ischemic stroke and inherited thrombophilias]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017; 11(4): 71–80.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.8

**И**шемический инсульт (ИИ) и инфаркт миокарда (ИМ) – основные проявления артериального тромбоза, являются наиболее распространенными причинами заболеваемости и смертности во всем мире [1–3]. По данным The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors (GBD) Study, ишемическая болезнь сердца (7,0 млн смертей в 2010 г.) и инсульт (5,9 млн смертей в 2010 г.) в совокупности привели к смерти одного из 4-х людей во всем мире [4]. Оба заболевания связаны со многими факторами риска, поскольку они имеют сходный патофизиологический механизм: образование тромба в артериях, кровоснабжающих либо мозг, либо сердце [5]. Артериальные тромбозы являются причиной 95% крупноочаговых ИМ, 85% ИИ, гангрены конечностей, а также инфарктов других органов [6–8]. За последние десятилетия отмечается увеличение доли инсультов, возникающих у молодых людей – почти до 20% от всех инсультов [9], при этом значительная часть инсультов (от 25% до 43%) остаются криптогенными [10–12]. Очень часто в этих случаях в качестве причины можно предполагать наследственную тромбофилию (гиперкоагуляцию), поскольку у части

больных при обследовании выявляется окклюзия церебральных артерий, которая, как правило, рассматривается в качестве следствия внутрисосудистого тромбоза [13, 14].

Тромбоциты играют ключевую роль в формировании и распространении тромба и, следовательно, являются основными мишенями антитромботической терапии при артериальных тромбозах [15]. Однако формирование артериального тромба также связано с активацией каскада гиперкоагуляции [16–18]. Тромбообразование происходит в результате сложного взаимодействия между эндотелием, тромбоцитами, факторами свертывания крови, естественными антикоагулянтами и фибринолитической системой крови [15, 19]. Гиперкоагуляция – состояние, при котором гемостатический баланс нарушается и способствует образованию тромбов, что увеличивает риск артериального тромбоза [20]. Сообщалось о повышенном риске развития ИИ и ИМ при высоких уровнях VIII, X, XIII факторов свертывания крови фибриногена и плазминогена [16]. Также было замечено, что наличие повышенных уровней XI и XII факторов связано с риском развития ИИ [21, 22].

Для описания гетерогенной группы нарушений свертываемости крови, которые сопровождаются существенным повышением риска артериального или венозного тромбозов, используется термин «тромбофилия» [23–25]. Наследственные тромбофилии впервые были описаны F.L.J. Jordan и A. Nandorff [25]. К настоящему времени описано более 100 факторов тромбогенного риска и состояний, относящихся к тромбофилиям, которые способны в своем сочетании привести к сосудистым катастрофам, и могут вносить определенный вклад в развитие тромбозов [27]. Тромбофилия не является болезнью в общепринятом значении этого понятия и практически не имеет клинических проявлений, что затрудняет ее диагностику до развития первого эпизода тромбообразования [28].

Термин «тромбофилии» был предложен норвежским клиницистом О. Egeberg [28]. На XV Международном конгрессе по тромбозам и гемостазу (Иерусалим, 1995) и XIII собрании Европейского и Африканского отделений Международного общества гематологов (Стамбул, 1996) термины «тромбоэмболический синдром» и «гиперкоагулемия» были объединены в единое понятие «тромбофилия», под которым в настоящее время подразумевают нарушения гемостаза и гемореологии, характеризующиеся повышенной склонностью к развитию тромбозов или внутрисосудистого свертывания, в основе которых лежат приобретенные и генетически обусловленные нарушения в различных звеньях гемореологии и гемостаза [30]. Выделяют три типа тромбофилии – врожденная, приобретенная и комбинированная.

К наследственным тромбофилиям относят патологию, связанную с наличием полиморфизмов в генах свертывающей системы и генетически обусловленным дефицитом ингибиторов свертывания [31, 32]. Основными причинами наследственных тромбофилий служат [33–35]: непосредственный дефект генов коагуляционных факторов (FII, FV, FVIII); дефект генов антикоагулянтной системы (антитромбина III, кофактора гепарина II, протеинов С и S); дефект генов фибринолитической системы (плазминогена и его тканевого активатора [tPA] и ингибитора [PAI-1]); дефект генов гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов;

Таблица 1. Связь врожденных тромбофилий с риском атеротромбоза в популяции (по данным двух метаанализов) [37, 38]

Тромбофилия	ОШ (95% ДИ)
Factor V Leyden	1,17 (1,08–1,28)
Prothrombin 20210A	1,31 (1,12–1,52)
PAI-1 [-675] 4G	1,06 (1,02–1,10)
MTHFR 677TT	1,20 (1,02–1,41)
Factor VII 10976A, GPIa 807T, GPIIb [-5]C, GPIIIa 1565T	не значимо

Примечания: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Table 1. The association of inherited thrombophilias with the risk of atherothrombosis (based on two meta-analyses) [37, 38]

Thrombophilia (the gene and the mutation)	OR (CI 95%)
Factor V Leyden	1.17 (1.08–1.28)
Prothrombin 20210A	1.31 (1.12–1.52)
PAI-1 [-675] 4G	1.06 (1.02–1.10)
MTHFR 677TT	1.20 (1.02–1.41)
Factor VII 10976A, GPIa 807T, GPIIb [-5]C, GPIIIa 1565T	Insignificant

Notes: OR – odds ratio, CI – confidence interval

вторичные нарушения функционирования системы гемостаза вследствие иных генетических поломок (в том числе генов ферментов, участвующих в обмене гомоцистеина). Частота тромбозов у лиц с наследственной тромбофилией различна. Это зависит от конкретного генотипа, наличия других генетических изменений (полиморфизмов) и экологических факторов [36].

Результаты двух метаанализов, объединивших большое число наблюдений, показали, что значимость наиболее распространенных тромбофилий в риске развития атеротромбоза в популяции много ниже, чем в риске формирования венозных тромбозов (табл. 1).

М. Moster на основании анализа ряда работ также определил различную степень ассоциации той или иной коагулопатии с артериальным инсультом (табл. 2) [39].

М. Bonduel и соавт. показали, что 30% пациентов с артериальными ИИ имеют протромботические заболевания [40]. В другом исследовании выявили связь фактора V Лейдена с подтипом ИИ: данная мутация встречалась достоверно чаще у пациентов с обширными инфарктами (13,6%;  $p < 0,25$ ; ОШ 2,25, ДИ 1,16–4,34), чем у лиц без инсультов (6,5%) [41]. В нескольких исследованиях, в том числе проспективных и по типу случай–контроль, была обнаружена связь инсульта с повышением фибринолитической активности (D аллель гена *tPA*) [42, 43], а также было выявлено повышение антигена *tPA*, антигена PAI-1 и активности PAI-1 по сравнению с контрольной группой [44, 45].

Таблица 2. Коагулопатии и артериальный инсульт

Коагулопатии	Ассоциация с артериальным инсультом
Дефицит:	
– протеина С	Слабая
– протеина S	Умеренная
– антитромбина III	Редкая
– плазминогена	Редкая
Мутация:	
– фактора V (Лейден)	Умеренная
– гена протромбина	Умеренная
Гипергомоцистеинемия	
Дисфибриногенемия	Редкая
Серповидно-клеточная анемия	Распространенная
Антифосфолипидный синдром	Распространенная

Table 2. Coagulopathies and arterial stroke

Coagulopathies	Association with arterial stroke
Deficiency of:	
– protein C	Weak
– protein S	Moderate
– antithrombin III	Rare
– plasminogen	Rare
Mutation:	
– factor V Leiden	Moderate
– prothrombin gene	Moderate
Hyperhomocysteinemia	
Disfibrinogenemia	Rare
Drepanocytic anemia/sicklelema	Prevailing
Antiphospholipid syndrome	Prevailing



A.G. Munts и соавт. [46] показали, что идиопатические нарушения коагуляции встречаются примерно у четверти молодых пациентов, перенесших инсульт. Кроме того, риск развития ИИ увеличивается не только под влиянием полиморфизма с участием одной пары нуклеотидов, но и при сочетании аллелей нескольких генов, т.е. он имеет полигенную наследственную предрасположенность. Нередко выявляется наличие более одного фактора протромботического состояния [47].

**Инсульт и дефицит/аномалии естественных антикоагулянтов**

Результаты работ, посвященных изучению взаимосвязи дефицита или аномалии естественных антикоагулянтов и риска развития инсультов, носят противоречивый характер и зависят от особенностей исследуемых популяций. Так F.J. Carod-Artal и соавт. представили сравнительный анализ частоты различных тромбофилических состояний у 130 молодых (34±8,8 лет) и 200 пожилых пациентов (61,5±8,6 лет) с инсультами (табл. 3) [48].

В другом недавно проведенном исследовании Н. Austin и соавт. выявили различные тромбофилические состояния у 146 пациентов молодого возраста как с криптогенным, так и некриптогенным инсультами [49]. Из 146 пациентов

5 (3,4%) были гетерозиготными носителями мутации в гене протромбина (у 3 из них развился криптогенный инсульт, у 2 – некриптогенный). Распространенность гетерозиготного носительства мутации была несколько выше среди лиц с криптогенным инсультом (ОШ 1,8; 95% ДИ 0,34–9,1), но эти данные были статистически незначимыми (p>0,20). Однако у пациентов с инсультами распространенность Т аллеля *MTHFR* выше, чем в контроле (табл. 4). Риск развития инсульта при гетерозиготном или гомозиготном носительстве 4G аллеля гена *PAI-1* был примерно на две трети выше у пациентов с криптогенным инсультом по сравнению с лицами с некриптогенным инсультом, но полученные результаты не явились статистически значимыми (p=0,18). Распространенность 4G аллеля *PAI-1* среди всех пациентов с инсультами была несколько ниже, чем в контроле, но разница также не была статистически значимой.

Во многих публикациях отмечено, что дефицит протеина С ассоциируется с артериальными ИИ. Частота дефицита протеина С по данным различных исследований у пациентов с инсультами составляет 5–39% [50–52].

ИИ может развиваться и на фоне дефицита протеина S [53]. Однако данные об этом неоднозначны. P. Sie и соавт. [54] одними из первых сообщили о наличии ассоциации на-

**Таблица 3. Частота различных тромбофилических состояний у молодых и пожилых пациентов с инсультами**

Признак	Молодые (n=130)		Пожилые (n=200)		p
	n	%	n	%	
Дефицит протеина S	15	11,5	11	5,5	0,001
Антитела к кардиолипину	4	3,1	20	10	0,018
Мутация фактора V (Лейдена)	2	1,5	4	2	
Антинуклеарные антитела	2	1,5	12	6	
Дефицит протеина C	1	0,8	2	1	
Волчаночный антикоагулянт	0	0	1	0,5	
Дефицит антитромбина III	0	0	1	0,5	
Гипергомоцистеинемия	41	31,5	107	53,5	0,001
Мутация в гене <i>MTHFR</i> :	49	37,7	93	47	
• в гомозиготном состоянии	13	10	10	5,05	
• в гетерозиготном состоянии	36	27,7	83	41,9	
Средний уровень гомоцистеина	15,0±14,8		16,7±9,5		

**Table 3. Frequency of various thrombophilias in young and elderly patients with stroke**

Sign	Young patients (n=130)		Elderly patients (n=200)		p
	n	%	n	%	
Deficiency of protein S	15	11.5	11	5.5	0.001
Anticardiolipin antibodies	4	3.1	20	10	0.018
Factor V Leyden mutation	2	1.5	4	2	
Antinuclear antibodies	2	1.5	12	6	
Deficiency of protein C	1	0.8	2	1	
Lupus anticoagulant	0	0	1	0.5	
Deficiency of antithrombin III	0	0	1	0.5	
Hyperhomocysteinemia	41	31.5	107	53.5	0.001
Mutation of the <i>MTHFR</i> gene:	49	37.7	93	47	
• homozygous	13	10	10	5.05	
• heterozygous	36	27.7	83	41.9	
Average level of homocysteine	15.0±14.8		16.7±9.5		

Таблица 4. Частота мутантных аллелей среди пациентов с инсультом и в контрольной группе

	Европеоиды				Афроамериканцы				p
	Все лица с ИИ		Контроль		Все лица с ИИ		Контроль		
	n	частота	n	частота	n	частота	n	частота	
Factor V Leyden	113	0,035	2070	0,029	33	0,015	268	0,007	>0,20
Prothrombin 20210A	113	0,018	2052	0,017	33	0,015	267	0,004	>0,20
ACE, D аллель	113	0,58	1597	0,55	33	0,59	234	0,57	>0,20
MTHFR, T аллель	113	0,39	3188	0,34	33	0,14	336	0,11	0,08
ecNOS, 393 аллель	113	0,12	1513	0,14	33	0,26	227	0,32	>0,20
tPA, D аллель	113	0,55	1600	0,43	33	0,68	234	0,60	0,001
PAI-1, 4G аллель	112	0,49	1548	0,54	33	0,21	229	0,23	0,16
Fibrinogen, H2 аллель	113	0,19	95	0,22	33	0,03	156	0,06	>0,20

Table 4. Frequency of mutations in patients with stroke and in healthy controls

	Caucasians				Afroamericans				p
	Patients with ischemic stroke		Controls		Patients with ischemic stroke		Controls		
	n	frequency	n	frequency	n	frequency	n	frequency	
Factor V Leyden	113	0.035	2070	0.029	33	0.015	268	0.007	>0.20
Prothrombin 20210A	113	0.018	2052	0.017	33	0.015	267	0.004	>0.20
ACE/D allele	113	0.58	1597	0.55	33	0.59	234	0.57	>0.20
MTHFR/T allele	113	0.39	3188	0.34	33	0.14	336	0.11	0.08
ecNOS/393 allele	113	0.12	1513	0.14	33	0.26	227	0.32	>0.20
tPA/D allele	113	0.55	1600	0.43	33	0.68	234	0.60	0.001
PAI-1/4G allele	112	0.49	1548	0.54	33	0.21	229	0.23	0.16
Fibrinogen/H2 allele	113	0.19	95	0.22	33	0.03	156	0.06	>0.20

следственного дефицита белка S с ИИ в молодом возрасте. M.L. Wiesel и соавт. [55] при наблюдении 105 пациентов с дефицитом белка S у 14 выявили артериальный тромбоз ЦНС или миокарда, в то время как другие исследователи показали слабые связи между ними [56, 57]. По данным метаанализа большого количества публикаций показано, что частота дефицита протеина S составляет 13,8–23% у пациентов моложе 45 лет и 6% – у пациентов моложе 60 лет с инсультами [39].

### Инсульты и фибриноген

В международных исследованиях PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster), PRIME (Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction), Framingham study, Northwick Park Heart [58–60] было установлено, что повышение уровня фибриногена в несколько раз увеличивает риск развития инфарктов мозга. Механизмы, лежащие в основе связи между повышением уровня фибриногена и риском ИИ, не до конца изучены. Некоторые авторы указывают на большую встречаемость А аллеля гена β-фибриногена среди больных с ИМ и ИИ, причем у гомозиготных носителей А аллеля чаще наблюдалось поражение крупных сосудов, чем у гетерозиготных носителей. Кроме того, 455А аллель гена β-фибриногена ассоциируется с прогрессированием атероматоза [61]. С. Kessler и соавт. [62] установили связь АА генотипа с высоким риском развития больших инфарктов головного мозга, при этом у гомозиготных носителей А аллеля чаще наблюдалось атеросклеротическое поражение крупных сосудов по сравнению с гетерозиготными носителями. Однако данные других авторов не подтвердили наличия этой связи [63]. Результаты последних исследований свидетельствуют об увеличении риска возникновения мно-

жественных лакунарных инфарктов у носителей А аллеля в 2,5 раза [64]. Авторами выдвинуто предположение, что генетически обусловленное повышение уровня фибриногена плазмы способствует развитию атеросклероза и тромбоза артерий преимущественно малого калибра. Также выявлена сильная положительная связь между артериальной гипертензией и носительством А аллеля, что также способствует развитию лакунарного инсульта [64].

В крупномасштабном исследовании EUROSTROKE установлено, что риск ишемического или геморрагического инсульта повышается в 2–3 раза при увеличении содержания фибриногена в крови. Риск дополнительно увеличивается при повышенном систолическом давлении (>160 мм рт. ст.) [65]. Эти данные подтверждаются исследованиями неевропейских популяций. У лиц с повышенным артериальным давлением при наличии генотипа –455А полиморфного участка G(–455А) промоторной области гена β-фибриногена повышается риск развития ИИ [63]. У пациентов с инсультом, имеющих генотип –455А, отмечается наличие многоочаговых поражений – они могут иметь три или более лакунарных инфаркта, а риск инсульта у них в среднем увеличивается в 2,6 раза. Среди пациентов с мутацией при повышенном артериальном давлении риск инсульта с многоочаговым поражением повышается более чем в 4 раза [64].

### Инсульт и плазменные факторы свертывания крови

Мутация фактора V (Лейдена), вызывающая резистентность к активированному протеину С (в 90% случаев), является одной из самых распространенных коагулопатий, ассоциирующихся с инсультами [66]. Наличие данной му-

тации наблюдается в 10–12,3% случаев ИИ [39]. По данным крупного метаанализа, носительство Лейденской мутации повышает риск инсульта в 1,33 раза (95% ДИ 1,12–1,58;  $p=0,03$ ) [67]. Также показано, что наличие носительства Лейденской мутации ассоциировано с 3-кратным повышением риска развития инсультов у лиц моложе 45–50 лет, причем у женщин этот риск был выше [68, 69].

Несмотря на существование нескольких десятков кандидатных генов и полиморфизмов, статистически значимая ассоциация с ИИ выявлена только для полиморфизма Arg506Gln гена фактора V (Лейдена) (ОШ 1,33; 95% ДИ 1,12–1,58) [70]. Риск инсульта выше при наличии комбинации Лейденской мутации с другими сосудистыми факторами риска, такими как курение и использование оральных контрацептивов. W. Lalouschek и соавт. в группе из 468 пациентов (до 60 лет) с острым инсультом или транзиторными ишемическими атаками определили достоверную взаимосвязь между наличием данной мутации, курением и риском развития инсульта у женщин: курящие женщины с мутацией фактора V (Лейдена) имели повышенный риск развития инсульта в 2,6 раз (95% ДИ 1,5–4,6;  $p=0,001$ ) по сравнению с некурящими. У мужчин данной ассоциации не отмечено [71].

При применении молодыми женщинами с носительством Лейденской мутации оральных контрацептивов риск инсульта увеличивался в 9–13 раз по сравнению с женщинами без факторов риска [72]. Выявлено двукратное увеличение риска развития инсульта у носителей этой мутации при наличии открытого овального окна [73, 74]. Комбинация мутации фактора V (Лейдена) с другими кардиоваскулярными факторами риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия) ассоциируется с 11-кратным повышением риска развития инсульта [75].

Другим тромбофилическим состоянием, с которым ассоциируется риск развития инсультов у пациентов без традиционных факторов риска, является мутация в гене протромбина (замена А на G в позиции 20210) [76]. Гетерозиготное носительство варианта G20210A протромбина в 5 раз повышает риск развития инсульта [77]. Частота данной мутации у пациентов с инсультами в зависимости от возраста варьирует от 1% до 7,6% [66, 76, 77].

Также показано, что у больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения при кардиогенных тромбоэмболиях на фоне фибрилляции предсердий риск данного тромбоза был связан с наличием гетерозиготной мутации G20210A в гене протромбина (ОШ 10,4 при 95% ДИ 4,5–21,3;  $p<0,001$ ) или ее сочетания с носительством гомо- или гетерозиготной мутации в гене *MTHFR* (ОШ 7,9 при 95% ДИ 3,4–13,1;  $p<0,05$ ) [78]. Регистрируемая в данной группе частота мутации G20210A (15,7%) была заметно большей, чем среди пациентов с венозными тромбозами и здоровых лиц. Эти результаты согласуются с сообщениями некоторых авторов, указывающих на значимость мутации G20210A для риска тромбозов в бассейне церебральных артерий.

### Инсульт и нарушения фибринолиза

Ингибитор активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) является основным ферментом, подавляющим фибринолиз. При высокой концентрации *PAI-1* в крови может увеличиваться риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Полиморфизм 6754G/5G в области промотора гена *PAI-1* связан с повышением сывороточного уровня PAI-1 и тромбоэмболизмом [79–81]. По данным P.G. Wiklund и соавт. [82], у обладателей генотипа 4G/4G относительный риск инсульта составил 1,87 (95% ДИ 1,12–3,15) в одной обследованной популяции и 1,56 (95% ДИ 1,12–2,16) в другой. В метаанализе X. Xu и соавт. [83] показано, что среди населения Китая носительство гомозиготного полиморфизма 4G/4G увеличивало относительный риск инсульта в 1,79 раза (95% ДИ 1,20–2,67). В настоящее время различными исследовательскими группами показана разная степень взаимосвязи ИИ с генетическими полиморфизмами ингибитора активатора плазминогена-1 (4G/5G). В то же время в работах отечественных авторов [84] и в метаанализе А.Е. Tsantes и соавт. [85] у пациентов с фибрилляцией предсердий не было выявлено связи между носительством аллеля 4G и риском развития инсульта.

Т. Хоекстра и соавт. в рамках популяционного исследования с участием 637 жителей Нидерландов пожилого возраста, наблюдавшихся в течение 7,8 лет, определили относительный риск (ОР) развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от любых причин при различных значениях активности PAI-1 и вариантах полиморфизма 4G/5G гена *PAI-1*. При генотипе 4G/4G был ниже риск развития инсульта в пожилом возрасте (ОР 0,4, 95% ДИ 0,2–0,9), а также риск транзиторной ишемической атаки (ОР 0,3, 95% ДИ 0,1–0,8) и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 0,5, 95% ДИ 0,3–1,0). Полученные результаты свидетельствуют о снижении риска развития инсульта у лиц, являющихся носителями аллеля 4G (протективный эффект). Авторы предполагают, что местное увеличение активности *PAI-1* в тканях, обусловленное наличием аллеля 4G, может приводить к стабилизации атеросклеротических бляшек, за счет чего снижается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [86].

### Инсульт и патология тромбоцитов

Аффинный к фибриногену и фактору фон Виллебранда гликопротеин IIIa (GpIIIa) располагается на мембране тромбоцитов. Этот рецептор играет одну из ключевых ролей в процессе агрегации тромбоцитов. Ассоциация ИИ с генетическим полиморфизмом Leu33Pro гликопротеина IIIa отмечена во многих работах [87–89].

А. Словик и соавт. исследовали клиническую значимость A1/A2 полиморфизмов гена *GpIIIa* у больных с инсультами разной этиологии [90]. Ими были определены генотипы в следующих группах: 1) 92 пациента с атеротромботическим инсультом, вызванным атеросклеротическим поражением крупных сосудов (ПКС-инсульт), и 184 пациента контрольной группы со сравнимыми характеристиками; 2) 103 пациента с лакунарным инсультом, вызванным патологией мелких сосудов (ПМС-инсульт) и 206 пациентов контрольной группы; 3) 182 пациента с кардиоэмболическим инсультом и 182 пациента контрольной группы (использовались критерии включения исследования TOAST). Распределение полиморфных вариантов гена *GpIIIa* у пациентов с ПКС-инсультом (A1/A1, 63%; A1/A2, 34,8%; A2/A2, 2,2%) существенно отличалось от контрольной группы (A1/A1, 79,3%; A1/A2, 20,1%; A2/A2, 0,6%). Распределение полиморфных вариантов гена *GpIIIa* в группе пациентов с ПМС-инсультом и кардиоэмболическим инсультом соответствовало их распределению в контрольных группах. В отличие от женщин с ПКС-инсультом среди мужчин в

данной группе было статистически значимо больше носителей как минимум одного А2 аллеля гена *GpIIIa*, чем в контрольных группах (39,7 и 23,0% соответственно;  $p=0,003$ ). Анализ с использованием логистической регрессии показал, что наличие хотя бы одного аллеля А2 гена *GpIIIa* являлось независимым фактором риска развития ПКС-инсульта у мужчин (ОР 2,51, 95% ДИ 1,21–5,20). Полученные результаты позволили сделать вывод, что наличие А2 аллеля гена *GpIIIa* является независимым фактором риска развития ПКС-инсульта у мужчин [90].

Нами были обследованы на наличие наследственной тромбофилии 43 пациента (20 женщин и 23 мужчины) с неуточненным ИИ согласно критериям TOAST, перенесших ИИ в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст 39 лет). Диагноз ИИ во всех случаях был подтвержден МРТ и/или КТ головного мозга. Всем пациентам были проведены клинические и инструментально-лабораторные обследования, включающие ЭКГ, трансторакальную эхокардиографию, дуплексное сканирование сосудов головного мозга, исследование антител к фосфолипидам (антител к кардиолипину, волчаночного антикоагулянта), агрегацию тромбоцитов, коагулограмму, биохимическое исследование крови, липидный спектр, реакцию Вассермана, исследование на ВИЧ.

Мутация в гене ингибитора активатора плазминогена выявлена в 77% случаев (4 человека – в гомозиготном состоянии, 29 – в гетерозиготном состоянии), в гене *MTHFR* – в 46% (у всех в гетерозиготном состоянии), в гене протромбина – в 10% (в гетерозиготном состоянии), в гене фибриногена – в 10%, в гене гликопротеина-1 – в 20% и в гене фактора V (Лейден) – в 10% случаев. При этом мутация в одном гене встречалась у 22% обследованных, из них у 80% лиц выявлен патологический вариант гена активатора плазминогена и у 20% – мутация в гене *MTHFR*. Мутации в двух генах наблюдались в 45% случаев, из них: 80% – мутация в гене плазминогена + мутация в гене *MTHFR*, 30% – мутация в гене плазминогена + мутация в гене гликопротеина-1 и 10% – мутация в гене плазминогена + мутация в гене фактора V (Лейден). Мутации в трех и более генах (чаще всего в гетерозиготном состоянии) обнаружены нами у 33% обследованных пациентов.

Поскольку тестирование на тромбофилию имеет высокую стоимость и связано с некоторыми методическими трудностями, следует учитывать строгие показания к обследованию на наличие тромбофилии [91]. В последние годы экспертами, различными комитетами и рабочими группами было опубликовано несколько противоречивых документов и рекомендаций по определению показаний для тестирования на тромбофилии [92–102]. Из них можно сделать вывод, что тестирование должно проводиться в очень тща-

тельно отобранной популяции, в которой результаты теста будут оказывать прямое влияние на клиническое решение либо будут использоваться с целью первичной или вторичной профилактики тромбоза. Тестирование на тромбофилии обычно не рекомендуется после индуцированного (спровоцированного) венозного тромбоза в соответствии с большинством рекомендаций, однако определение «спровоцированного» тромбоза само по себе не вполне четкое. Существуют ситуации или условия, при которых тестирование на тромбофилию является безусловно рекомендуемым. Это идиопатический (неспровоцированный) венозный тромбоз, особенно в возрасте до 50 лет, тромбоз в необычных местах, рецидивирующий венозный тромбоз, первый венозный тромбоз с положительной семейной историей тромбозов, наличие тяжелой наследованной тромбофилии у консультируемого здорового лица, тромбозы во время беременности, при приеме оральных контрацептивов или гормональной заместительной терапии. Тестирование на тромбофилию, хотя ее связь с артериальным тромбозом является неопределенной (главным образом, из-за отсутствия крупных популяционных исследований), может быть рассмотрено у молодых пациентов, особенно без четко определенных факторов риска атеросклероза. Недавно был опубликован обширный обзор клинических аспектов тестирования на наличие тромбофилии, в котором обобщены существующие руководящие принципы [103]. Главный вопрос заключается в оценке риска рецидива после первого тромбоза, который влияет на продолжительность (и, возможно, агрессивность) антикоагулянтной терапии. Риск тромбоза у бессимптомных членов семьи пробанда с тромбофилией является вторым важным вопросом, когда в определенных ситуациях может рассматриваться необходимость первичной профилактики. Если тестирование на тромбофилию помогает ответить на эти вопросы, то его исполнение безусловно необходимо. В целом существующие показания для обследования на наличие факторов тромбогенного риска обуславливаются клинической картиной и проводятся с целью эффективной реализации первичной и вторичной профилактики, отвечающей современным требованиям.

Таким образом, в настоящее время достоверно показано, что наследственные тромбофилии значимо ассоциируются с венозными тромбозами, однако данные многочисленных исследований о роли тромбофилий в развитии ИИ противоречивы. С учетом того, что наследственные тромбофилии увеличивают риск возникновения ИИ у лиц моложе 45 лет, наиболее оправданно проводить скрининг на тромбофилии именно в данной возрастной группе, а также среди пациентов с ИИ неясной причины.

*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
The author declare there is no conflict of interest.*

## Список литературы

1. Jackson S.P. Arterial thrombosis-insidious, unpredictable and deadly. *Nature Medicine*. 2011; 17(11): 1423–1436. DOI: 10.1038/nm.2515. PMID: 22064432.
2. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2011 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123(4): E18–E209. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182009701. PMID: 21160056.
3. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost*. 2014; 12(10): 1580–1590. DOI: 10.1160/TH14-08-0671. PMID: 25300294.
4. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for

## References

1. Jackson S.P. Arterial thrombosis-insidious, unpredictable and deadly. *Nature Medicine*. 2011; 17(11): 1423–1436. DOI: 10.1038/nm.2515. PMID: 22064432.
2. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2011 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123(4): E18–E209. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182009701. PMID: 21160056.
3. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost*. 2014; 12(10): 1580–1590. DOI: 10.1160/TH14-08-0671. PMID: 25300294.
4. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for

- the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2095–2128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0. PMID: 23245604.
5. Simons L.A., Simons J. A Comparison of Risk Factors for Coronary Heart Disease and Ischaemic Stroke. *Heart Lung and Circulation*. 2012; 21(3): 198–199. DOI: 10.1016/j.hlc.2011.11.007. PMID: 22197633.
  6. Бокарев И.Н., Бокарев М.И. Тромбофилии, венозные тромбозы и их лечение. *Клиническая медицина*. 2002; 5: 4–8.
  7. Домашенко М.А., Танащян М.М., Кистенев Б.А. и др. Коагулопатия и повторные ишемические нарушения мозгового кровообращения. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2005; 3: 36–40.
  8. Зорилова И.В., Иллариошкин С.Н., Ефимов В.С. и др. Генетически обусловленные тромбофилические состояния как фактор риска ишемических нарушений мозгового кровообращения у пациентов молодого возраста. *Инсульт: приложение к Журналу неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2006; 18: 17–25.
  9. Kissela B.M., Khoury J.C., Alwell K. et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology*. 2012; 79: 1781–1787. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318270401d. PMID: 23054237.
  10. Guercini F., Acciarresi M., Agnelli G et al. Cryptogenic stroke: time to determine aetiology. *J Thromb Haemost*. 2008; 6(4): 549–554. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.02903.x. PMID: 18208534.
  11. Sacco R.L., Ellenberg J.H., Mohr J.P. et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol*. 1989; 25(4): 382–390. DOI: 10.1002/ana.410250410. PMID: 2712533.
  12. Palomeras S.E., Fossas F.P., Cano O.A.T. et al. Cryptogenic infarct. A follow-up period of 1 year study. *Neurologia*. 2009; 24(5): 304–308. PMID: 19642032.
  13. Добрынина Л. А., Калашникова Л. А., Патрушева Н. Л. и др. Полиморфизм генов 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы, протромбина и V фактора свертывания крови у молодых больных с ишемическим инсультом. *Клиническая медицина*. 2012; 3: 37–40.
  14. Hart R.G., Diener H.C., Connolly S.J. Embolic strokes of undetermined source: support for a new clinical construct – authors' reply. *Lancet Neurol*. 2014; 13(10): 967. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70197-8. PMID: 25231516.
  15. Furie B., Furie B.C. Mechanisms of thrombus formation. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359(9): 938–949. DOI: 10.1056/NEJMra0801082. PMID: 18753650.
  16. Borissoff J.I., Spronk H.M.H., ten Cate H. Mechanisms of Disease the Hemostatic System As A Modulator of Atherosclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2011; 364(18): 1746–1760. DOI: 10.1093/cvr/cvp066. PMID: 19228706.
  17. Loeffen R., Spronk H.M., ten Cate H. The impact of blood coagulability on atherosclerosis and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost*. 2012; 10(7): 1207–1216. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04782.x. PMID: 22578148.
  18. Lippi G., Franchini M., Targher G. Arterial thrombus formation in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2011; 8(9): 502–512. DOI: 10.1038/nrcardio.2011.91. PMID: 21727917.
  19. Marlar R. Report on the diagnosis and treatment of homozygous protein C deficiency. Report of the Working Party on Homozygous Protein C Deficiency of the ICTH-Subcommittee on Protein C and Protein S. *Thromb. Haemost*. 1989; 61: 529–531. PMID: 2529664.
  20. Boekholdt S.M., Kramer M.H. Arterial thrombosis and the role of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2007; 33(6): 588–96. DOI: 10.1055/s-2007-985755. PMID: 17768691.
  21. Siegerink B., Govers-Riemsag J.W.P., Rosendaal F.R. et al. Intrinsic Coagulation Activation and the Risk of Arterial Thrombosis in Young Women Results From the Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) Case-Control Study. *Circulation*. 2010; 122(18): 1854–1861. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.943738. PMID: 20956210.
  22. Govers-Riemsag J.W., Smid M., Cooper J.A. et al. The plasma kallikrein-kinin system and risk of cardiovascular disease in men. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(9): 1896–1903. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02687.x. PMID: 17723129.
  23. The British Committee of Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of thrombophilia. *J Clin Pathol*. 1990; 43: 703–709. PMID: 2212062.
  24. Nachman R.L., Silverstein R. Hypercoagulable states. *Ann Intern Med*. 1993; 119: 819–827. PMID: 8379603.
  25. Jordan F.L.J., Nandorff A. The familial tendency in thromboembolic disease. *Acta Med Scand*. 1956; 156: 267–75. PMID: 13394174.
  26. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015; 1: 36–48. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-36-48.
  27. Воробьев А.И. Гиперкоагуляционный синдром в клинике внутренних болезней. Доклад на заседании МГНОТ 12 ноября 2008 года. Московский доктор. *Вестник Московского городского научного общества терапевтов*. 2009; 3(92): 1, 4–5.
  28. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 1965; 13: 516–530. PMID: 14347873.
  29. Козловская Н.Л. Тромбофилические состояния. *Клинич. фармакология и терапия*. 2003; 12(1): 74–79.
  30. Патрушев Л.И. Тромбофилические состояния и современные методы их диагностики. *Рус мед журнал*. 1998; 6(3): 181–185.
  31. Козловская Н.Л., Боброва Л.А. Генетическая тромбофилия и почки. *Клиническая нефрология*. 2009; 3: 23–4.
  - the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2095–2128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0. PMID: 23245604.
  5. Simons L.A., Simons J. A Comparison of Risk Factors for Coronary Heart Disease and Ischaemic Stroke. *Heart Lung and Circulation*. 2012; 21(3): 198–199. DOI: 10.1016/j.hlc.2011.11.007. PMID: 22197633.
  6. Bokarev I.N., Bokarev M.I. [Thrombophilia, vein thrombosis and their treatments]. *Klinicheskaiia meditsina*. 2002; 5: 4–8 (In Russ.).
  7. Domashenko M.A., Tanashyan M.M., Kistenev B.A. et al. [Coagulopathy and repeated ischemic disorders of cerebral circulation]. *Atmosfera. Nervnyye bolezni*. 2005; 3: 36–40 (In Russ.).
  8. Zorilova I.V., Illarioshkin S.N., Efimov V.S. et al. [Hereditary thrombophilia as a risk factor of ischemic stroke in young patients]. *Insul't: prilozheniye k Zhurnalu neurologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2006; 18: 17–25 (In Russ.).
  9. Kissela B.M., Khoury J.C., Alwell K. et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology*. 2012; 79: 1781–1787. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318270401d. PMID: 23054237.
  10. Guercini F., Acciarresi M., Agnelli G et al. Cryptogenic stroke: time to determine aetiology. *J Thromb Haemost*. 2008; 6(4): 549–554. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.02903.x. PMID: 18208534.
  11. Sacco R.L., Ellenberg J.H., Mohr J.P. et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol*. 1989; 25(4): 382–390. DOI: 10.1002/ana.410250410. PMID: 2712533.
  12. Palomeras S.E., Fossas F.P., Cano O.A.T. et al. Cryptogenic infarct. A follow-up period of 1 year study. *Neurologia*. 2009; 24(5): 304–308. PMID: 19642032.
  13. Dobrynya L. A., Kalashnikova L. A., Patrusheva N. L. et al. [Polymorphic mutations in 5,10-methylenetetrahydrofolatereductase, prothrombin and clotting factor V in young patients with stroke]. *Klinicheskaiia meditsina*. 2012; 3: 37–40 (In Russ.).
  14. Hart R.G., Diener H.C., Connolly S.J. Embolic strokes of undetermined source: support for a new clinical construct – authors' reply. *Lancet Neurol*. 2014; 13(10): 967. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70197-8. PMID: 25231516.
  15. Furie B., Furie B.C. Mechanisms of thrombus formation. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359(9): 938–949. DOI: 10.1056/NEJMra0801082. PMID: 18753650.
  16. Borissoff J.I., Spronk H.M.H., ten Cate H. Mechanisms of Disease the Hemostatic System As A Modulator of Atherosclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2011; 364(18): 1746–1760. DOI: 10.1093/cvr/cvp066. PMID: 19228706.
  17. Loeffen R., Spronk H.M., ten Cate H. The impact of blood coagulability on atherosclerosis and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost*. 2012; 10(7): 1207–1216. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04782.x. PMID: 22578148.
  18. Lippi G., Franchini M., Targher G. Arterial thrombus formation in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2011; 8(9): 502–512. DOI: 10.1038/nrcardio.2011.91. PMID: 21727917.
  19. Marlar R. Report on the diagnosis and treatment of homozygous protein C deficiency. Report of the Working Party on Homozygous Protein C Deficiency of the ICTH-Subcommittee on Protein C and Protein S. *Thromb. Haemost*. 1989; 61: 529–531. PMID: 2529664.
  20. Boekholdt S.M., Kramer M.H. Arterial thrombosis and the role of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2007; 33(6): 588–96. DOI: 10.1055/s-2007-985755. PMID: 17768691.
  21. Siegerink B., Govers-Riemsag J.W.P., Rosendaal F.R. et al. Intrinsic Coagulation Activation and the Risk of Arterial Thrombosis in Young Women Results From the Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) Case-Control Study. *Circulation*. 2010; 122(18): 1854–1861. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.943738. PMID: 20956210.
  22. Govers-Riemsag J.W., Smid M., Cooper J.A. et al. The plasma kallikrein-kinin system and risk of cardiovascular disease in men. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(9): 1896–1903. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02687.x. PMID: 17723129.
  23. The British Committee of Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of thrombophilia. *J Clin Pathol*. 1990; 43: 703–709. PMID: 2212062.
  24. Nachman R.L., Silverstein R. Hypercoagulable states. *Ann Intern Med*. 1993; 119: 819–827. PMID: 8379603.
  25. Jordan F.L.J., Nandorff A. The familial tendency in thromboembolic disease. *Acta Med Scand*. 1956; 156: 267–75. PMID: 13394174.
  26. Momot A. P. [The problem of thrombophilia in clinical practice]. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii*. 2015; 1: 36–48. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-36-48 (In Russ.).
  27. Vorob'yev A.I. [Hypercoagulable states in the clinic internal medicine]. *Moskovskiy doktor. Vestnik Moskovskogo gorodskogo nauchnogo obshchestva terapevtov*. 2009; 3(92): 1, 4–5 (In Russ.).
  28. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 1965; 13: 516–530. PMID: 14347873.
  29. Kozlovskaya N.L. [Thrombophilic conditions]. *Klinich. farmakologiya i terapiya*. 2003; 12(1): 74–79 (In Russ.).
  30. Patrushev L.I. [Thrombophilic conditions and modern methods for their diagnostics]. *Rus med zhurnal*. 1998; 6(3): 181–185 (In Russ.).
  31. Kozlovskaya N.L., Bobrova L.A. [Inherited thrombophilia and kidneys]. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2009; 3: 23–4 (In Russ.).
  32. Okorokov A.N. Diagnostika bolezney vnutrennikh organov: T. 5. Diagnostika koleznoy sistemy krovi. *diagnostika bolezney pochek*. [Diagnosis in internal



32. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т. 5. Диагностика болезней системы крови. Диагностика болезней почек. М.: Медицинская литература; 2003.
33. Патрушев Л.И. Генетические механизмы наследственных нарушений гемостаза. Биохимия. 2002; 67: 40–55.
34. Решетняк Т.М., Патрушев Л.И., Стукачева Е.А. и др. Мутации Leiden, G20210A в гене протромбина и антифосфолипидные антитела при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. Тер. архив. 2000; 5: 34–38. PMID: 11109617.
35. Owen W.G., Esmon C.T. Functional properties of an endothelial cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C. J. Biol. Chem. 1981; 256: 5532–5535. PMID: 6894592.
36. Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. Blood. 2008; 112(1): 19–27. DOI: 10.1182/blood-2008-01-077909. PMID: 18574041.
37. Kim R.J., Becker R.C. Association between factor V Leiden, pro-thrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. Am Heart J. 2003; 146: 948–957. DOI: 10.1016/S0002-8703(03)00519-2. PMID: 14660985.
38. Ye Z., Liu E.H.C., Higgins J.P.T. et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. The Lancet. 2006; 367: 651–658. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68263-9. PMID: 16503463.
39. Moster M. Coagulopathies and arterial stroke. Journal of Neuro-Ophthalmology. 2003; 23(1): 63–71. PMID: 12616091.
40. Bonduel M., Sciuccati G., Hepner M. et al. Prethrombotic disorders in children with arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. Arch Neurol. 1999; 56: 967–971. PMID: 10448802.
41. Szolnoki Z., Somogyvari F., Kondacs A. et al. Evaluation of the roles of the Leiden V mutation and ACE I/D polymorphism in subtypes of ischemic stroke. J. Neurol. 2001; 248(9): 756–761. PMID: 11596779.
42. Ridker P.M., Hennekens C.H., Stampfer M.J. et al. Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke. Lancet. 1994; 343(8903): 940–943. PMID: 7909008.
43. Smith F.B., Lee A.J., Fowkes F.G. et al. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997; 17(11): 3321–3325. PMID: 9409328.
44. Johansson L., Jansson J.H., Boman K. et al. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex as risk factors for the development of a first stroke. Stroke. 2000; 31(1): 26–32. PMID: 10625711.
45. Zunker P., Schick A., Padró T. et al. Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor in patients with acute ischemic stroke: relation to stroke etiology. Neurol Res. 1999; 21(8): 727–732. PMID: 10596380.
46. Munts A.G., van Genderen P.J., Dippel D.W. et al. Coagulation disorders in young adults with acute cerebral ischaemia. J Neurol. 1998; 245(1): 21–25. PMID: 9457624.
47. Kenet G., Sadetzki S., Murad H. et al. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. Stroke. 2000; 31: 1283–1288. PMID: 10835445.
48. Carod-Artal F.J., Nunes S.V., Portugal D. et al. Ischemic stroke subtypes and thrombophilia in young and elderly Brazilian stroke patients admitted to a rehabilitation hospital. Stroke. 2005; 36(9): 2012–2014. DOI: 10.1161/01.STR.0000177881.34840.cf. PMID: 16109904.
49. Austin H., Chimowitz M.I., Hill H.A. et al. Cryptogenic stroke in relation to genetic variation in clotting factors and other genetic polymorphisms among young men and women. Stroke. 2002; 33(12): 2762–2768. PMID: 12468767.
50. Taylor F.B. Jr. Protein S, C4b binding protein, and the hypercoagulable state. J Lab Clin Med. 1992; 119(6): 596–597. PMID: 1534344.
51. Schäfer H.P., von Felten A. Protein-S deficiency in young patients with thrombotic brain infarction. Schweiz Med Wochenschr. 1989; 119(16): 489–492. PMID: 2524095.
52. Green D., Otoyá J., Oriba H. et al. Protein S deficiency in middle-aged women with stroke. Neurology. 1992; 42(5): 1029–1033. PMID: 1533705.
53. Girolami A., Simioni P., Lazzaro A.R. et al. Severe arterial cerebral thrombosis in a patient with protein S deficiency (moderately reduced total and markedly reduced free protein S): a family study. Thromb Haemost. 1989; 61(1): 144–147. PMID: 2526383.
54. Sie P., Boneu B., Bierné R. et al. Arterial thrombosis and protein S deficiency. Thromb Haemost. 1989; 62(3): 1040. PMID: 2531937.
55. Wiesel M.L., Borg J.Y., Grunebaum L. et al. Influence of protein S deficiency on the arterial thrombosis risk. Presse Med. 1991; 20(22): 1023–1027. PMID: 1829220.
56. Douay X., Lucas C., Caron C. et al. Antithrombin, protein C and protein S levels in 127 consecutive young adults with ischemic stroke. Acta Neurol Scand. 1998; 98(2): 124–127. PMID: 9724011.
57. Mayer S.A., Sacco R.L., Hurler-Jensen A. et al. Free protein S deficiency in acute ischemic stroke. A case-control study. Stroke. 1993; 24(2): 224–227. PMID: 8421823.
58. Scarabin P.Y., Arveiler D., Amouyel P. et al. Plasma fibrinogen explains much of the difference in risk of coronary heart disease between France and Northern Ireland. The PRIME study. Atherosclerosis. 2003; 166: 103–109. PMID: 12482556.
- medicine: Vol.5. Diagnosis blood disorders. Diagnosis kidney disease]. Moscow: Meditsinskaya literatura; 2003 (In Russ.).
33. Patrushev L.I. [Genetic mechanisms of inherited hemostasis disorders]. Biokhimiya. 2002; 67: 40–55 (In Russ.).
34. Reshetnyak T.M., Patrushev L.I., Stukacheva E.A. et al. [Leiden, G20210A mutations in prothrombin gene and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome]. Ter. arkhiv. 2000; 5: 34–38. PMID: 11109617 (In Russ.).
35. Owen W.G., Esmon C.T. Functional properties of an endothelial cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C. J. Biol. Chem. 1981; 256: 5532–5535. PMID: 6894592.
36. Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. Blood. 2008; 112(1): 19–27. DOI: 10.1182/blood-2008-01-077909. PMID: 18574041.
37. Kim R.J., Becker R.C. Association between factor V Leiden, pro-thrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. Am Heart J. 2003; 146: 948–957. DOI: 10.1016/S0002-8703(03)00519-2. PMID: 14660985.
38. Ye Z., Liu E.H.C., Higgins J.P.T. et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. The Lancet. 2006; 367: 651–658. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68263-9. PMID: 16503463.
39. Moster M. Coagulopathies and arterial stroke. Journal of Neuro-Ophthalmology. 2003; 23(1): 63–71. PMID: 12616091.
40. Bonduel M., Sciuccati G., Hepner M. et al. Prethrombotic disorders in children with arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. Arch Neurol. 1999; 56: 967–971. PMID: 10448802.
41. Szolnoki Z., Somogyvari F., Kondacs A. et al. Evaluation of the roles of the Leiden V mutation and ACE I/D polymorphism in subtypes of ischemic stroke. J. Neurol. 2001; 248(9): 756–761. PMID: 11596779.
42. Ridker P.M., Hennekens C.H., Stampfer M.J. et al. Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke. Lancet. 1994; 343(8903): 940–943. PMID: 7909008.
43. Smith F.B., Lee A.J., Fowkes F.G. et al. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997; 17(11): 3321–3325. PMID: 9409328.
44. Johansson L., Jansson J.H., Boman K. et al. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex as risk factors for the development of a first stroke. Stroke. 2000; 31(1): 26–32. PMID: 10625711.
45. Zunker P., Schick A., Padró T. et al. Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor in patients with acute ischemic stroke: relation to stroke etiology. Neurol Res. 1999; 21(8): 727–732. PMID: 10596380.
46. Munts A.G., van Genderen P.J., Dippel D.W. et al. Coagulation disorders in young adults with acute cerebral ischaemia. J Neurol. 1998; 245(1): 21–25. PMID: 9457624.
47. Kenet G., Sadetzki S., Murad H. et al. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. Stroke. 2000; 31: 1283–1288. PMID: 10835445.
48. Carod-Artal F.J., Nunes S.V., Portugal D. et al. Ischemic stroke subtypes and thrombophilia in young and elderly Brazilian stroke patients admitted to a rehabilitation hospital. Stroke. 2005; 36(9): 2012–2014. DOI: 10.1161/01.STR.0000177881.34840.cf. PMID: 16109904.
49. Austin H., Chimowitz M.I., Hill H.A. et al. Cryptogenic stroke in relation to genetic variation in clotting factors and other genetic polymorphisms among young men and women. Stroke. 2002; 33(12): 2762–2768. PMID: 12468767.
50. Taylor F.B. Jr. Protein S, C4b binding protein, and the hypercoagulable state. J Lab Clin Med. 1992; 119(6): 596–597. PMID: 1534344.
51. Schäfer H.P., von Felten A. Protein-S deficiency in young patients with thrombotic brain infarction. Schweiz Med Wochenschr. 1989; 119(16): 489–492. PMID: 2524095.
52. Green D., Otoyá J., Oriba H. et al. Protein S deficiency in middle-aged women with stroke. Neurology. 1992; 42(5): 1029–1033. PMID: 1533705.
53. Girolami A., Simioni P., Lazzaro A.R. et al. Severe arterial cerebral thrombosis in a patient with protein S deficiency (moderately reduced total and markedly reduced free protein S): a family study. Thromb Haemost. 1989; 61(1): 144–147. PMID: 2526383.
54. Sie P., Boneu B., Bierné R. et al. Arterial thrombosis and protein S deficiency. Thromb Haemost. 1989; 62(3): 1040. PMID: 2531937.
55. Wiesel M.L., Borg J.Y., Grunebaum L. et al. Influence of protein S deficiency on the arterial thrombosis risk. Presse Med. 1991; 20(22): 1023–1027. PMID: 1829220.
56. Douay X., Lucas C., Caron C. et al. Antithrombin, protein C and protein S levels in 127 consecutive young adults with ischemic stroke. Acta Neurol Scand. 1998; 98(2): 124–127. PMID: 9724011.
57. Mayer S.A., Sacco R.L., Hurler-Jensen A. et al. Free protein S deficiency in acute ischemic stroke. A case-control study. Stroke. 1993; 24(2): 224–227. PMID: 8421823.
58. Scarabin P.Y., Arveiler D., Amouyel P. et al. Plasma fibrinogen explains much of the difference in risk of coronary heart disease between France and Northern Ireland. The PRIME study. Atherosclerosis. 2003; 166: 103–109. PMID: 12482556.

59. Heinrich J., Balleisen L., Schulte H. et al. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb.* 1994; 14: 54–59. PMID: 8274478.
60. Meade T.W., Mellows S., Brozovic M. et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet.* 1986; 2: 533–537. PMID: 2875280.
61. De Maat M.P., Kastelein J.J., Jukema J.W. et al. -455G/A polymorphism of the b-fibrinogen gene is associated with the progression of coronary atherosclerosis in symptomatic men: proposed role for an acute-phase reaction pattern of fibrinogen. REGRESS group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18: 265–271. PMID: 9484992.
62. Kessler C., Spitzer C., Stauske D. et al. The apolipoprotein E and-fibrinogen G/A-455 gene polymorphisms are associated with ischemic stroke involving large-vessel disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17: 2880–2884. PMID: 9409270.
63. Nishiuma S., Kario K., Yakushijin K. et al. Genetic variation in the promoter region of the beta-fibrinogen gene is associated with ischemic stroke in a Japanese population. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1998; 9: 373–379. PMID: 9690809.
64. Martiskainen M., Pohjasvaara T., Mikkelsen J. et al. Fibrinogen gene promoter 455-A allele as a risk factor for lacunar stroke. *Stroke.* 2003; 34: 886–891. DOI: 10.1161/01.STR.0000060029.23872.55. PMID: 12637691.
65. Bots M.L., Elwood P.C., Salonen J.T. et al. Level of fibrinogen and risk of fatal and non-fatal stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community Health.* 2002; 56(1): 14–18. PMID: 11815639.
66. Lalouschek W., Aull S., Series W. et al. The prothrombin G20210A mutation and factor V Leiden mutation in patients with cerebrovascular disease. *Blood.* 1998; 92(2): 704–705. PMID: 9657778.
67. Bentolila S., Ripoll L., Drouet L. et al. Thrombophilia due to 20210 G-->A prothrombin polymorphism and cerebral ischemia in the young. *Stroke.* 1997; 28(9): 1846–1847. PMID: 9303036.
68. Aznar J., Mira Y., Vaya A. et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. *Thromb Haemost.* 2004; 91(5): 1031–1034. DOI: 10.1160/TH03-11-0690. PMID: 15116266.
69. Margaglione M., D'Andrea G., Giuliani N. et al. Inherited prothrombotic conditions and premature ischemic stroke: sex difference in the association with factor V Leiden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 1751–1756. PMID: 10397694.
70. Casas J.P., Hingorani A.D., Bautista L.E. et al. Meta-analysis of Genetic Studies in Ischemic Stroke: Thirty-two Genes Involving Approximately 18,000 Cases and 58,000 Controls. *Archives of Neurology.* 2004; 61: 1652–1661. DOI: 10.1001/archneur.61.11.1652. PMID: 15534175.
71. Lalouschek W., Schillinger M., Hsieh K. et al. Matched case-control study on factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutation in patients with ischemic stroke/transient ischemic attack up to the age of 60 years. *Stroke.* 2005; 36(7): 1405–1409. DOI: 10.1161/01.STR.0000170635.45745.b8. PMID: 15947254.
72. Slooter A.J., Rosendaal F.R., Tanis B.C. et al. Prothrombotic conditions, oral contraceptives, and the risk of ischemic stroke. *J Thromb Haemost.* 2005; 3: 1213–1217. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01442.x. PMID: 15946211.
73. Bezzi G., Bolzani W., Compagnoni V. et al. Factor V Leiden mutation and patent foramen ovale in ischemic stroke. *Neuro Sci.* 2002; 23: 229–231. DOI: 10.1007/s100720200046. PMID: 12522679.
74. Pezzini A., Grassi M., Zotto E.D. et al. Do common prothrombotic mutations influence the risk of cerebral ischaemia in patients with patent foramen ovale? Systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2009; 101: 813–817. PMID: 19404532.
75. Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H. et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood.* 1996; 88: 3698–3703. PMID: 8916933.
76. De Stefano V., Chiusolo P., Paciaroni K. et al. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood.* 1998; 91: 3562–3565. PMID: 9572989.
77. Nowak-Göttl U., Sträter R., Heinecke A. et al. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood.* 1999; 94(11): 3678–3682. PMID: 10572079.
78. Козлова Т.В. Значимость генетических нарушений в системе гемостаза и гипергомоцистеинемии как причинного фактора цереброваскулярных осложнений у больных с фибрилляцией предсердий. *Неврологический вестник.* 2005; XXXVII(1-2): 26–31.
79. Feinberg W.M., Macy E., Cornell E.S. et al. Plasmin-alpha2-antiplasmin complex in patients with atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.* *Thromb Haemost.* 1999; 82: 100–103. PMID: 10456461.
80. Kucukarabaci B., Gunes H.V., Ozdemir G. et al. Investigation of Association between Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 (PAI-1) Gene 4G/5G Polymorphism Frequency and Plasma PAI-1 Enzyme Activity in Patients with Acute Stroke. *Genetic Testing.* 2008; 12: 443–451. DOI: 10.1089/gte.2008.0025. PMID: 18662099.
81. Slavik L., Krcova V., Hlusi A. et al. Molecular pathophysiology of thrombotic states and their impact to laboratory diagnostics. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2009; 153: 19–25. PMID: 19365521.
59. Heinrich J., Balleisen L., Schulte H. et al. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb.* 1994; 14: 54–59. PMID: 8274478.
60. Meade T.W., Mellows S., Brozovic M. et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet.* 1986; 2: 533–537. PMID: 2875280.
61. De Maat M.P., Kastelein J.J., Jukema J.W. et al. -455G/A polymorphism of the b-fibrinogen gene is associated with the progression of coronary atherosclerosis in symptomatic men: proposed role for an acute-phase reaction pattern of fibrinogen. REGRESS group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18: 265–271. PMID: 9484992.
62. Kessler C., Spitzer C., Stauske D. et al. The apolipoprotein E and-fibrinogen G/A-455 gene polymorphisms are associated with ischemic stroke involving large-vessel disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17: 2880–2884. PMID: 9409270.
63. Nishiuma S., Kario K., Yakushijin K. et al. Genetic variation in the promoter region of the beta-fibrinogen gene is associated with ischemic stroke in a Japanese population. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1998; 9: 373–379. PMID: 9690809.
64. Martiskainen M., Pohjasvaara T., Mikkelsen J. et al. Fibrinogen gene promoter 455-A allele as a risk factor for lacunar stroke. *Stroke.* 2003; 34: 886–891. DOI: 10.1161/01.STR.0000060029.23872.55. PMID: 12637691.
65. Bots M.L., Elwood P.C., Salonen J.T. et al. Level of fibrinogen and risk of fatal and non-fatal stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community Health.* 2002; 56(1): 14–18. PMID: 11815639.
66. Lalouschek W., Aull S., Series W. et al. The prothrombin G20210A mutation and factor V Leiden mutation in patients with cerebrovascular disease. *Blood.* 1998; 92(2): 704–705. PMID: 9657778.
67. Bentolila S., Ripoll L., Drouet L. et al. Thrombophilia due to 20210 G-->A prothrombin polymorphism and cerebral ischemia in the young. *Stroke.* 1997; 28(9): 1846–1847. PMID: 9303036.
68. Aznar J., Mira Y., Vaya A. et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. *Thromb Haemost.* 2004; 91(5): 1031–1034. DOI: 10.1160/TH03-11-0690. PMID: 15116266.
69. Margaglione M., D'Andrea G., Giuliani N. et al. Inherited prothrombotic conditions and premature ischemic stroke: sex difference in the association with factor V Leiden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 1751–1756. PMID: 10397694.
70. Casas J.P., Hingorani A.D., Bautista L.E. et al. Meta-analysis of Genetic Studies in Ischemic Stroke: Thirty-two Genes Involving Approximately 18,000 Cases and 58,000 Controls. *Archives of Neurology.* 2004; 61: 1652–1661. DOI: 10.1001/archneur.61.11.1652. PMID: 15534175.
71. Lalouschek W., Schillinger M., Hsieh K. et al. Matched case-control study on factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutation in patients with ischemic stroke/transient ischemic attack up to the age of 60 years. *Stroke.* 2005; 36(7): 1405–1409. DOI: 10.1161/01.STR.0000170635.45745.b8. PMID: 15947254.
72. Slooter A.J., Rosendaal F.R., Tanis B.C. et al. Prothrombotic conditions, oral contraceptives, and the risk of ischemic stroke. *J Thromb Haemost.* 2005; 3: 1213–1217. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01442.x. PMID: 15946211.
73. Bezzi G., Bolzani W., Compagnoni V. et al. Factor V Leiden mutation and patent foramen ovale in ischemic stroke. *Neuro Sci.* 2002; 23: 229–231. DOI: 10.1007/s100720200046. PMID: 12522679.
74. Pezzini A., Grassi M., Zotto E.D. et al. Do common prothrombotic mutations influence the risk of cerebral ischaemia in patients with patent foramen ovale? Systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2009; 101: 813–817. PMID: 19404532.
75. Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H. et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood.* 1996; 88: 3698–3703. PMID: 8916933.
76. De Stefano V., Chiusolo P., Paciaroni K. et al. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood.* 1998; 91: 3562–3565. PMID: 9572989.
77. Nowak-Göttl U., Sträter R., Heinecke A. et al. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood.* 1999; 94(11): 3678–3682. PMID: 10572079.
78. Kozlova T.V. [The significance of genetic disorders in the system of hemocoagulation and hyperhomocysteinemia as a causative factor of cerebrovascular complications in patients with atrial fibrillation]. *Nevrologicheskiy vestnik.* 2005; XXXVII(1-2): 26–31 (In Russ.).
79. Feinberg W.M., Macy E., Cornell E.S. et al. Plasmin-alpha2-antiplasmin complex in patients with atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.* *Thromb Haemost.* 1999; 82: 100–103. PMID: 10456461.
80. Kucukarabaci B., Gunes H.V., Ozdemir G. et al. Investigation of Association between Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 (PAI-1) Gene 4G/5G Polymorphism Frequency and Plasma PAI-1 Enzyme Activity in Patients with Acute Stroke. *Genetic Testing.* 2008; 12: 443–451. DOI: 10.1089/gte.2008.0025. PMID: 18662099.
81. Slavik L., Krcova V., Hlusi A. et al. Molecular pathophysiology of thrombotic states and their impact to laboratory diagnostics. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2009; 153: 19–25. PMID: 19365521.

82. Wiklund P.G., Nilsson L., Ardnor S.N. et al. Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism and Risk of Stroke: Replicated Findings in Two Nested Case-Control Studies Based on Independent Cohorts. *Stroke*. 2005; 36: 1661–1665. DOI: 10.1161/01.STR.0000174485.10277.24. PMID: 16020771.
83. Xu X., Li J., Sheng W. et al. Meta-Analysis of Genetic Studies from Journals Published in China of Ischemic Stroke in the Han Chinese Population. *Cerebrovascular Diseases*. 2008; 26: 48–62. DOI: 10.1159/000135653. PMID: 18511872.
84. Давиденкова Е.Ф., Колосова Н.П., Либерман И. Медико-генетическое консультирование в системе профилактики ишемической болезни сердца и инсульта. Л.: Медицина. 1979; 199.
85. Tsantes A.E., Nikolopoulos G.K., Bagos P.G. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of ischemic stroke: a meta-analysis. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2007; 18: 497–504. DOI: 10.1097/MBC.0b013e3281ec4eee. PMID: 17581326.
86. Хоекстра Т., Гелеинс Д.М., Клуфт К. и др. Связь генотипа 4G/4G гена, кодирующего ингибитор активатора плазминогена-1, и риска развития инсульта в пожилом возрасте. *Stroke: Российское издание. Научно-практический медицинский журнал*. 2004; 2: 74–83.
87. Carter A.M., Catto A.J., Bamford J.M. et al. Association of the platelet glycoprotein IIb HPA-3 polymorphism with survival after ischemic stroke. *Stroke*. 1999; 30: 2606–2611. PMID: 10582985.
88. Ridker P.M., Hennekens C.H., Schmitz C. et al. PIA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risks of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis. *Lancet*. 1997; 349: 385–388. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)80010-4. PMID: 9033464.
89. Slowik A., Dziedzic T., Turaj W. et al. A2 allele of GpIIIa gene is a risk factor for stroke caused by large-vessel disease in males. *Stroke*. 2004; 35: 1589–1593. DOI: 10.1161/01.STR.0000132194.24663.3d. PMID: 15178823.
90. Словик А., Дзiedzic Т., Турай В. и др. А2 аллель гена GpIIIa – фактор риска развития ишемического инсульта, вызванного атеросклерозом магистральных артерий, у мужчин. *Журнал "Stroke (Инсульт)"*. 2005; 7.
91. Пизова Н.В. Наследственные тромбофилии и инсульт. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2013; 8(113): 76–81.
92. Favaloro E.J., McDonald D., Lippi G. Laboratory investigation of thrombophilia: the good, the bad, and the ugly. *Semin Thromb Hemost*. 2009; 35(7): 695–710. DOI: 10.1055/s-0029-1242723. PMID: 20013536.
93. Pernod G., Biron-Andreani C., Morange P.E. et al. French Group on hemostasis, thrombosis, French Society of Vascular Medicine. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: a French consensus guideline. *J Mal Vasc*. 2009; 34(3): 156–203. PMID: 19645086.
94. Baglin T., Gray E., Greaves M., Hunt B.J. et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol*. 2010; 149(2): 209–220. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.08022.x. PMID: 20128794.
95. Nicolaidis A., Hull R.D., Fareed J. Thrombophilia. *Clin Apl Thromb Hemost*. 2013; 19(2): 177–187. DOI: 10.1177/1076029612474840m. PMID: 23529489.
96. De Stefano V., Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. *Thromb Haemost*. 2013; 110(4): 697–705. DOI: 10.1160/TH13-01-0011. PMID: 23846575.
97. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J., Prandoni P. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141 (suppl 2): e419S-e494S. DOI: 10.1378/chest.11-2301. PMID: 22315268.
98. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. In: *Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing*. London, National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance; 2012. PMID: 23638495.
99. Hicks L.K., Bering H., Carson K.R., et al. The ASH Choosing Wisely® campaign: five hematologic tests and treatments to question. *Blood*. 2013; 122(24): 3879–3883. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.9. PMID: 24319155.
100. Favaloro E.J. The utility of thrombophilia testing. *Clin Chem Lab Med*. 2014; 52(4): 499–503. DOI: 10.1515/cclm-2013-0560. PMID: 23940063.
101. Franchini M. The utility of thrombophilia Testing. *Clin Chem Lab Med*. 2014; 52(4): 495–497. DOI: 10.1515/cclm-2013-0559. PMID: 23945127.
102. Stevens S.M. Role of thrombophilia testing: con. *J Thromb Thrombolysis*. 2015; 39(3): 379–391. DOI: 10.1007/s11239-015-1170-1. PMID: 25609384.
103. Moll S. Thrombophilia: clinical-practical aspects. *J Thromb Thrombolysis*. 2015; 39(3): 367–378. DOI: 10.1007/s11239-015-1197-3. PMID: 25724822.
82. Wiklund P.G., Nilsson L., Ardnor S.N. et al. Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism and Risk of Stroke: Replicated Findings in Two Nested Case-Control Studies Based on Independent Cohorts. *Stroke*. 2005; 36: 1661–1665. DOI: 10.1161/01.STR.0000174485.10277.24. PMID: 16020771.
83. Xu X., Li J., Sheng W. et al. Meta-Analysis of Genetic Studies from Journals Published in China of Ischemic Stroke in the Han Chinese Population. *Cerebrovascular Diseases*. 2008; 26: 48–62. DOI: 10.1159/000135653. PMID: 18511872.
84. Davidenkova E.F., Kolosova N.P., Liberman I. Mediko-geneticheskoye konsul'tirovaniye v sisteme profilaktiki ishemichekoy bolezni serdtsa i insul'tov. [Genetic counseling for preventing ischemic heart disease and stroke]. *Leninograd: Meditsina*. 1979; 199 (In Russ.).
85. Tsantes A.E., Nikolopoulos G.K., Bagos P.G. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of ischemic stroke: a meta-analysis. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2007; 18: 497–504. DOI: 10.1097/MBC.0b013e3281ec4eee. PMID: 17581326.
86. Hoyekstra T., Geleijnse D.M., Kluff K. et al. [4G/4G genotype of PAI-1 gene is associated with risk of stroke in elderly]. *Stroke: Rossiyskoye izdaniye. Nauchno-prakticheskoye meditsinskiy zhurnal*. 2004; 2: 74–83 (In Russ.).
87. Carter A.M., Catto A.J., Bamford J.M. et al. Association of the platelet glycoprotein IIb HPA-3 polymorphism with survival after ischemic stroke. *Stroke*. 1999; 30: 2606–2611. PMID: 10582985.
88. Ridker P.M., Hennekens C.H., Schmitz C. et al. PIA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risks of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis. *Lancet*. 1997; 349: 385–388. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)80010-4. PMID: 9033464.
89. Slowik A., Dziedzic T., Turaj W. et al. A2 allele of GpIIIa gene is a risk factor for stroke caused by large-vessel disease in males. *Stroke*. 2004; 35: 1589–1593. DOI: 10.1161/01.STR.0000132194.24663.3d. PMID: 15178823.
90. Slovick A., Dzyedzik T., Turay V. et al. [The GpIIIa A2 allele is a risk factor of stroke caused by atherosclerosis of the main arteries in men]. *Stroke "(Insul't)".* 2005; 7 (In Russ.).
91. Pizova N.V. Nasledstvennyye trombofilii i insul't. [Inherited thrombophilia and stroke]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013; 8(113): 76–81 (In Russ.).
92. Favaloro E.J., McDonald D., Lippi G. Laboratory investigation of thrombophilia: the good, the bad, and the ugly. *Semin Thromb Hemost*. 2009; 35(7): 695–710. DOI: 10.1055/s-0029-1242723. PMID: 20013536.
93. Pernod G., Biron-Andreani C., Morange P.E. et al. French Group on hemostasis, thrombosis, French Society of Vascular Medicine. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: a French consensus guideline. *J Mal Vasc*. 2009; 34(3): 156–203. PMID: 19645086.
94. Baglin T., Gray E., Greaves M., Hunt B.J. et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol*. 2010; 149(2): 209–220. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.08022.x. PMID: 20128794.
95. Nicolaidis A., Hull R.D., Fareed J. Thrombophilia. *Clin Apl Thromb Hemost*. 2013; 19(2): 177–187. DOI: 10.1177/1076029612474840m. PMID: 23529489.
96. De Stefano V., Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. *Thromb Haemost*. 2013; 110(4): 697–705. DOI: 10.1160/TH13-01-0011. PMID: 23846575.
97. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J., Prandoni P. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141 (suppl 2): e419S-e494S. DOI: 10.1378/chest.11-2301. PMID: 22315268.
98. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. In: *Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing*. London, National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance; 2012. PMID: 23638495.
99. Hicks L.K., Bering H., Carson K.R., et al. The ASH Choosing Wisely® campaign: five hematologic tests and treatments to question. *Blood*. 2013; 122(24): 3879–3883. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.9. PMID: 24319155.
100. Favaloro E.J. The utility of thrombophilia testing. *Clin Chem Lab Med*. 2014; 52(4): 499–503. DOI: 10.1515/cclm-2013-0560. PMID: 23940063.
101. Franchini M. The utility of thrombophilia Testing. *Clin Chem Lab Med*. 2014; 52(4): 495–497. DOI: 10.1515/cclm-2013-0559. PMID: 23945127.
102. Stevens S.M. Role of thrombophilia testing: con. *J Thromb Thrombolysis*. 2015; 39(3): 379–391. DOI: 10.1007/s11239-015-1170-1. PMID: 25609384.
103. Moll S. Thrombophilia: clinical-practical aspects. *J Thromb Thrombolysis*. 2015; 39(3): 367–378. DOI: 10.1007/s11239-015-1197-3. PMID: 25724822.

**Информация об авторах:** Пизова Наталья Вячеславовна – д.м.н., проф. кафедры неврологии и медицинской генетики ЯГМУ, Ярославль, Россия. 140030, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 39. E-mail: pizova@yandex.ru

**Information about the authors:** Natal'ya V. Pizova, D.Sci. (Med.), prof., Department of Neurology and Medical Genetics, Yaroslavl' State Medical University, Yaroslavl', Russia. 140030, Russia, Yaroslavl', Suzdal'skoe shosse, 39. E-mail: pizova@yandex.ru

Продолжается подписка  
на 2018 г. через издательство  
ЗАО «РКИ Соверо пресс»

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

Подписной индекс  
в каталоге «Пресса России»

**29662**  
на полугодие

**11878**  
на год

www.annaly-nevrologii.com

# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## БЛАНК-ЗАКАЗ на 2018 год

Название организации (или ФИО) \_\_\_\_\_

Адрес (с почтовым индексом) \_\_\_\_\_

Телефон: \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_

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

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

Извещение

**ЗАО «РКИ Соверо пресс»**

Форма № ПД-4  
**КПП: 770401001**

(наименование получателя платежа)  
**7 7 0 4 1 9 3 7 2 1** **4 0 7 0 2 8 1 0 5 0 0 1 7 0 0 0 4 0 7**  
(ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)

в **Филиал «Центральный» Банка ВТБ (ПАО) в г. Москве** БИК **0 4 4 5 2 5 4 1 1**  
(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа **3 0 1 0 1 8 1 0 1 4 5 2 5 0 0 0 4 1 1**

**Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии»**

(наименование платежа) (номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика \_\_\_\_\_

Адрес плательщика \_\_\_\_\_

Сумма платежа \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп. Сумма платы за услуги \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.

Итого \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп. « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_ г.

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

Подпись плательщика \_\_\_\_\_

Кассир

Квитанция

**ЗАО «РКИ Соверо пресс»**

КПП: 770401001

(наименование получателя платежа)  
**7 7 0 4 1 9 3 7 2 1** **4 0 7 0 2 8 1 0 5 0 0 1 7 0 0 0 4 0 7**  
(ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)

в **Филиал «Центральный» Банка ВТБ (ПАО) в г. Москве** БИК **0 4 4 5 2 5 4 1 1**  
(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа **3 0 1 0 1 8 1 0 1 4 5 2 5 0 0 0 4 1 1**

**Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии»**

(наименование платежа) (номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика \_\_\_\_\_

Адрес плательщика \_\_\_\_\_

Сумма платежа \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп. Сумма платы за услуги \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.

Итого \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп. « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_ г.

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

Подпись плательщика \_\_\_\_\_

Кассир

# декскетопрофен **Дексалгин®**

## Скорая помощь при острой боли<sup>\*,1</sup>



**Выраженный обезболивающий эффект<sup>3</sup>**

**Быстрое начало действия<sup>\*,1,2</sup>**

**Хорошая переносимость<sup>4</sup>**

### Сокращенная информация по применению препарата Дексалгин®:

**Показания к применению:** купирование болевого синдрома различного генеза (в т.ч. послеоперационные боли, боли при метастазах в кости, посттравматические боли, боли при почечных коликах, альгодисменорея, ишиалгия, радикулит, невралгия, зубная боль); симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата (в т.ч. ревматоидный артрит, спондилоартрит, артроз, остеохондроз).

**Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты:** боль в месте инъекции, тошнота, рвота.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к декскетопрофену или другим НПВП или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; звенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, другие активные кровотечения (в т.ч. подозрение на внутричерепное кровотечение), антикоагулянтная терапия; желудочно-кишечные заболевания (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит); тяжелые нарушения функции печени; тяжелые нарушения функции почек; бронхиальная астма (в т.ч. в анамнезе); тяжелая сердечная недостаточность; лечение болевого синдрома при аортокоронарном шунтировании; геморрагический диатез или другие нарушения коагуляции; детский возраст; беременность и период лактации. Дексалгин® противопоказан для невракциального введения.

**С осторожностью:** аллергические состояния в анамнезе; нарушение системы кроветворения; системная красная волчанка или смешанные заболевания соединительной ткани; предрасположенность к гиповолемии; ИБС; пожилой возраст (старше 65 лет).

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-100408 с изменениями от 30.11.11

2. Barbanof MJ, et al. Clin Pharmacokinetics 2001, 40:245-262.

3. Hanna MH, et al. Br J Clin Pharmacol 2003; 55(2):126-133

4. Zippel, Clin Drug Invest, 2006, 26(9), 517-528

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-100408 с изменениями от 30.11.11. RU\_Dex\_Rx-04-2017-v1-print. Одобрено 07.06.2017. Срок использования до 07.06.2019.

