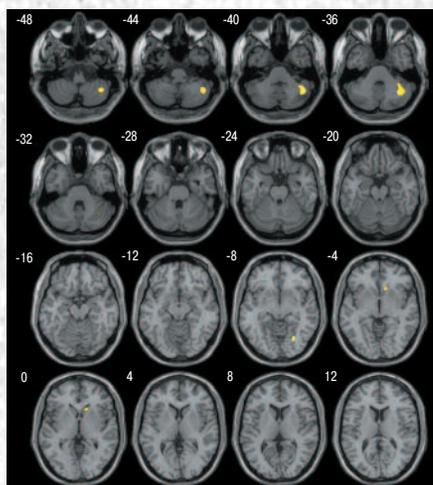


# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

4



## **Оригинальные статьи**

---

### ***Клиническая неврология***

МРТ-морфометрия при первичной фокальной дистонии  
Камптокормия при болезни Паркинсона  
Восстановление при синдроме Гийена-Барре  
Биохимические прогностические маркеры инсульта

### ***Экспериментальная неврология***

Болезнь Гентингтона и индуцированные плюрипотентные  
стволовые клетки

## **Технологии**

---

Зеркальная терапия в нейрореабилитации

## **Научный обзор**

---

Моделирование гематоэнцефалического барьера

## **Клинический разбор**

---

Особенности восстановления амнестической афазии

## **Кафедра**

---

История кафедры нервных болезней Саратовского государственного  
медицинского университета им. В.И. Разумовского  
(к 100-летию со дня основания)

## **Информация**

---

Первая научно-практическая конференция неврологов  
Республики Таджикистан

# МЕКСИДОЛ®

Возрождает  
**ЭНЕРГИЮ  
ЖИЗНИ**

**Эталон антиоксидантной  
нейропротекции**

Применение Мексидола®  
в неврологии:

Острые нарушения мозгового кровообращения

Энцефалопатии различного генеза

Черепно-мозговая травма и ее последствия

Легкие когнитивные расстройства  
атеросклеротического генеза

Синдром вегетативной дистонии

Тревожные расстройства при невротических и  
неврозоподобных состояниях

**В клинической практике с 1996 года**



**Главный редактор**

---

З.А. Сулина

**Заместители главного редактора**

---

С.Н. Иллариошкин      М.А. Пирадов

**Ответственные секретари**

---

Е.В. Гнедовская      В.М. Пивоварова

**Редакционная коллегия**

---

Г.Н. Авакян	Н.Н. Боголепов
Ю.Я. Варакин	Т.С. Гулевская
И.А. Завалишин	А.С. Кадыков
Л.А. Калашникова	В.Н. Корниенко
В.Г. Скребицкий	М.М. Танащян
Н.Н. Яхно	

**Редакционный совет**

---

Г.Н. Бельская	А.И. Григорьев
М.Ф. Исмагилов	Е.И. Гусев
Л.Б. Лихтерман	С.А. Лимборская
К.В. Лядов	В.В. Машин
М.М. Одинак	П.И. Пилипенко
С.В. Прокопенко	В.И. Скворцова
А.А. Скоромец	А.И. Федин
И.Д. Столяров	Л.А. Черникова
Л.Г. Хаспеков	В.И. Шмырев
В.П. Чехонин	

# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

Том 6. № 4 2012  
[www.annaly-nevrologii.ru](http://www.annaly-nevrologii.ru)

УЧРЕДИТЕЛИ: ФГБУ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ» РАМН и ЗАО «РКИ СОВЕРО ПРЕСС».

© Издатель ЗАО «РКИ Соверо пресс». Президент В.Б. Тараторкин. Генеральный директор Е.М. Акимова,

отдел развития и распространения: К.А. Бабаскина, арт-директор: Е.В. Анферова, редакторы: М.И. Лаптева, С.М. Сосновская, технический редактор: А.В. Калгушкина.  
Россия, 125130 Москва, 4-й Новоподмосковный пер., д. 4. Тел./факс: +7 (499) 159-98-47, e-mail: [soveropress@bk.ru](mailto:soveropress@bk.ru), [www.annaly-nevrologii.ru](http://www.annaly-nevrologii.ru), [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.ru](http://www.annaly-nevrologii.ru) Плата с аспирантов за публикации не взимается.

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

Журнал рецензируемый, выходит 4 раза в год, тираж до 4 100 экз. Подписной индекс в каталоге «Пресса России»: 29662.

На 1-й с. обложки: рисунок из статьи С.Л. Тимербаевой, Р.Н. Коновалова, С.Н. Иллариошкина (с. 5).

## В номере:

---

### Оригинальные статьи

#### *Клиническая неврология*

4

#### МРТ-морфометрия при первичной фокальной дистонии

*С.Л. Тимербаева, Р.Н. Коновалов, С.Н. Иллариошкин – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)*

---

#### Камптокормия при болезни Паркинсона: клинические и патогенетические аспекты

10

*А.А. Гамалея, Н.В. Федорова, А.А. Томский, В.А. Шабалов, Е.В. Бриль, М.Э. Бельгушева, О.А. Орехова – ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Центр экстрапирамидных заболеваний на базе кафедры неврологии; ФГБУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» РАМН (Москва)*

---

#### Синдром Гийена–Барре: особенности восстановления демиелинизирующих и аксональных форм

18

*Д.А. Гришина, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)*

---

#### Гипергликемия и свободнорадикальный дисбаланс как прогностические маркеры острого нарушения мозгового кровообращения

26

*С.А. Румянцева, Е.В. Силина, А.С. Орлова, В.А. Орлов, С.Б. Болевич – ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва)*

---

#### *Экспериментальная неврология*

30

#### Платформа для изучения болезни Гентингтона на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток

*Е.Д. Некрасов, О.С. Лебедева, Е.М. Васина, А.Н. Богомазова, И.В. Честков, С.Л. Киселев, М.А. Лагарькова, С.А. Ключников, С.Н. Иллариошкин, И.А. Гривенников – ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова» РАН; ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН; ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)*

---

## Технологии

36

Зрительная обратная связь — зеркальная терапия в нейрореабилитации

*М.А. Назарова, М.А. Пирадов, Л.А. Черникова – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)*

---

## Научный обзор

42

Модели гематоэнцефалического барьера *in vitro*:  
современное состояние проблемы и перспективы

*А.В. Моргун, Н.В. Кувачева, Ю.К. Комлева, Е.А. Пожиленкова, И.А. Кутищева, Е.С. Гагарина, Т.Е. Таранушенко,  
А.В. Озерская, О.С. Окунева, А.Б. Салмина – ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет  
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск)*

---

## Клинический разбор

52

Особенности восстановления амнестической афазии в сочетании  
с буквенной агнозией и алексией

*Е.С. Бердникович, Н.В. Шахпаронова, А.С. Кадыков, Е.М. Кашина, М.В. Кротенкова, А.В. Белопасова –  
ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)*

---

## Кафедра

57

История кафедры нервных болезней Саратовского государственного  
медицинского университета им. В.И. Разумовского  
(к 100-летию со дня основания)

*И.И. Шоломов*

---

## Информация

61

Первая научно-практическая конференция неврологов Республики Таджикистан

# МРТ-морфометрия при первичной фокальной дистонии

С.Л. Тимербаева, Р.Н. Коновалов, С.Н. Иллариошкин

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

*Первичный блефароспазм (БСП) — одна из наиболее частых форм фокальной дистонии, характеризующаяся избыточным насильственным закрытием век. Патофизиология первичного БСП до настоящего времени остается недостаточно изученной. Цель работы: определить изменения объема серого вещества головного мозга, которые могут быть патогенетически значимыми при первичном БСП. Обследованы 23 праворуких пациента с первичным БСП (6 мужчин, 17 женщин) и 16 здоровых испытуемых сопоставимого возраста и пола, которым проведена воксел-ориентированная морфометрия (ВОМ) — метод, позволяющий определять тонкие региональные количественные изменения объема серого и белого вещества головного мозга. Пятнадцати больным исследования были выполнены дважды — до и через 1 месяц после инъекций ботулинического токсина типа А (БТА). У больных БСП в сравнении с группой контроля наблюдалось уменьшение объема серого вещества в головке правого хвостатого ядра, передней и задней долях правого полушария мозжечка, правой фузиформной извилине. Многофакторный анализ не показал связи изменений объема серого вещества с возрастом больных и дебюта БСП, длительностью заболевания, длительностью лечения БТА. При повторном исследовании больных БСП после локальных инъекций БТА в круговые мышцы глаз с целью уменьшения дистонического спазма выявлено увеличение объема серого вещества в обеих фузиформных извилинах, оперкулярных отделах левой роландовой борозды, правой средней и левой нижней височных извилинах, левой нижней лобной извилине, левой поясной извилине. Полученные данные позволяют говорить о наличии структурных изменений в мозге при первичном БСП, подтверждающих важную роль полосатого тела и мозжечка в патофизиологии данной формы фокальной дистонии.*

**Ключевые слова:** фокальная дистония, блефароспазм, воксел-ориентированная морфометрия, ботулинический токсин типа А.

**Б**лефароспазм — одна из наиболее частых форм фокальной дистонии, характеризующаяся непроизвольным смыканием век вследствие насильственных спазмов круговых мышц глаз. Распространенность БСП, по данным разных авторов, оценивается от 12 до 133 случаев на миллион [11, 24, 28, 37], со значительным преобладанием женщин [24, 30]. Женский пол и зрелый возраст рассматриваются в качестве предполагаемых факторов риска БСП, а предшествующая травма головы и лица может увеличивать вероятность распространения дистонии на близлежащие регионы тела [12].

При первичном БСП дистония — единственный клинический признак заболевания. Рутинная МРТ головного мозга не выявляет при первичном БСП никаких структурных изменений, что является одним из ключевых диагностических критериев дистонии. В наши дни развитие уникальных технологий нейровизуализации позволяет поднять на качественно новый уровень возможности прижизненной оценки структуры, функции, метаболизма и кровотока ЦНС, что имеет большое значение для изучения широкого круга заболеваний нервной системы, в т.ч. дистонии.

Одной из таких новых исследовательских технологий является воксел-ориентированная морфометрия — методика, основанная на специальной математической обработке и реконструкции МРТ-данных, позволяющая выявлять минимальные изменения объема серого и белого вещества головного мозга и представлять их топографически [1, 2, 4]. В основе ВОМ лежит 3-ступенчатая процедура выравнивания, сегментирования и сглаживания МРТ-срезов в динамике исследования, что представляет разницу мозговых объемов в виде математической модели на каждый срез (без точного предварительного выделения регионов интереса). К настоящему времени имеется достаточно большое

число публикаций, посвященных изучению диагностической и исследовательской значимости ВОМ у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями [1, 8, 36, 45], но при дистонии имеются лишь единичные работы с применением данной технологии [18, 35, 38].

Мы использовали ВОМ для изучения метаболической топографии БСП и попытки локализации субстрата, лежащего в основе болезни.

## Пациенты и методы исследования

Диагноз первичного БСП основывался на данных анамнеза, неврологического осмотра, лабораторных тестов и результатов рутинного нейровизуализационного обследования. Ни у кого из пациентов не было выявлено других неврологических нарушений, кроме дистонического спазма круговых мышц глаз. Тяжесть первичного БСП оценивали с помощью стандартной шкалы Jankovic (от 0 до 8 баллов). Основным методом лечения являлись регулярные инъекции препаратов БТА; последние курсы БТА были проведены не менее чем за 4 месяца до исследования. Четверым больным обследование выполнялось до начала терапии БТА.

В исследование были включены 23 праворуких больных БСП (возраст 57 [50; 68] лет; 6 мужчин и 17 женщин) и 16 здоровых праворуких добровольцев, которые составили контрольную группу сравнения и были сопоставимы по полу и возрасту. Все участники исследования перед его началом подписали информированное согласие. В табл. 1 суммированы демографические и клинические характеристики больных БСП и здоровых добровольцев. Пятнадцати (65%) больным ВОМ-исследования были проведены дважды — до и через 1 месяц после инъекций БТА.

таблица 1: Демографические и клинические характеристики больных БСП и здоровых добровольцев (контроль).

	Больные БСП (n=23)	Группа контроля (n=16)
Пол: ж/м	17:6=2,8	12:4=3,0
Возраст (лет)	57 [50; 68]* P=0,72	57 [51; 62,5]*
Длительность БСП (лет)	5 [3; 8]*	–
Возраст начала БСП (лет)	50 [47; 62]*	–
Оценка БСП по шкале Jankovic (балл)	6,0	–
Длительность лечения БТА (лет)	2 [0,33; 4]*	–
Время после последней инъекции БТА (месяцев)	4 [4; 7]*	–
Количество инъекций БТА	4 [1; 8]*	–

Примечание: \* – значения даны как медиана (интерквартильный интервал).

Сбор нейровизуализационных данных проводился на магнитно-резонансном томографе Siemens MAGNETOM Avanto с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. В протокол исследования испытуемых вошли стандартные режимы (T2, T2 FLAIR, DWI), а также специальная последовательность T1 MPRAGE для получения структурных данных с целью проведения морфометрической оценки, которая характеризовалась следующими параметрами: TE=3,6 мс, TR=2400 мс, толщина среза – 1,2 мм, межсрезовый интервал – 1,2 мм, DFOV=24,0x24,0 см.

Для статистической оценки полученных результатов использовалась программа SPM5 на базе пакета MATLAB 7.10.0. После импорта структурных данных осуществлялась их специальная обработка для последующего погруппового сравнения: сегментация с целью определения областей и границ белого и серого вещества головного мозга, разглаживание (или свёртка) полученных объемных данных с гауссовским зерном шириной, длиной и высотой по 10 вокселей. Сравнение группы больных с контрольной группой, а также группы больных до и после лечения БТА, проводилось при помощи t-теста с двусторонним критерием (two sample t-test, Snedecor and Cochran, 1989). Кроме того, использовался многофакторный анализ для определения влияния клинических характеристик (длительность болезни и лечения, количество инъекций БТА) на полученные результаты.

## Результаты

При первом WOM-исследовании пациентов с БСП, не лечившихся ранее БТА (n=4), или до проведения очередной инъекции БТА (n=19, интервал между курсами лечения не менее 4 месяцев), нами было выявлено статистически значимое уменьшение объема серого вещества мозга по сравнению с группой контроля в зонах правого (недоминантного) полушария – фузиформной извилине (Z=3,67), головке хвостатого ядра (Z=2,92), а также в задней (Z=3,17; Z=3,15) и передней (Z=2,89) долях правого полушария мозжечка (табл. 2; рис. 1).

При повторном исследовании 15 больных БСП после эффективных (т.е. с достигнутым хорошим миорелаксирующим эффектом) инъекций БТА в круговые мышцы глаз

таблица 2: Морфометрические изменения (уменьшение объема серого вещества) у больных с первичным БСП до лечения БТА в сравнении с группой контроля.

Локализация	MNI координаты (мм)			T	Z	P скорр. по FDR/не скорр.	Объем кластера (к <sup>3</sup> )
	x	y	z				
Правая фузиформная извилина	26	-71	-6	4,06	3,67	0,716/0,000	93
Задняя доля правого полушария мозжечка	45	-53	-41	3,42	3,17	0,716/0,001	950
Задняя доля правого полушария мозжечка	38	-60	-35	3,40	3,15	0,716/0,001	
Головка правого хвостатого ядра	13	21	-4	3,12	2,92	0,716/0,002	43
Передняя доля правого полушария мозжечка	35	-44	-43	3,08	2,89	0,716/0,002	

Примечания: x, y, z – координаты центра кластера активации в стандартном нормализованном стереотаксическом пространстве Монреальского неврологического института (MNI); T – уровень статистической значимости активации; Z – пороговое значение; FDR – уровень ложноположительных результатов

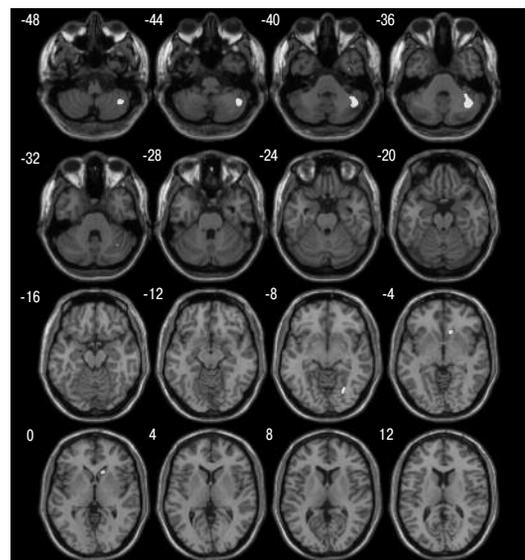


рис. 1: Локализация морфометрических изменений у больных с первичным БСП до лечения БТА в сравнении с группой контроля.

Отмечается уменьшение объема серого вещества в зонах правого (недоминантного) полушария – фузиформной извилине, головке хвостатого ядра, в задней и передней долях правого полушария мозжечка.

Примечание: цветную версию рис. см. на обложке.

отмечалось увеличение исходно уменьшенного объема серого вещества мозга в фузиформной извилине правого полушария (Z=4,47). Кроме этого, после лечения БТА и снятия дистонического спазма круговых мышц глаз при WOM-исследовании определялось увеличение объема серого вещества в ряде областей мозга, в которых исходно (до инъекций) не было изменений по сравнению с контролем: такое увеличение объема зарегистрировали в оперкулярных отделах левой роландовой борозды (Z=5,26), левой фузиформной извилине (Z=5,01), правой средней (Z=4,97) и левой нижней (Z=4,80) височных извилинах, левых нижней лобной (Z=4,82) и поясной извилинах (Z=4,35)

таблица 3: Морфометрические изменения (увеличение объема серого вещества) у больных с первичным БСП после лечения БТА в сравнении с данными до лечения.

Локализация	MNI координаты (мм)			T	Z	P скорр. по FDR/не скорр.	Объем кластера (к <sub>с</sub> )
	x	y	z				
Оперкулярные отделы левой роландовой борозды	-36	5	16	9,65	5,26	0,008/0,000	188
Левая фузиформная извилина	-35	-59	-12	8,64	5,01	0,008/0,000	159
Правая средняя височная извилина	48	-13	-15	8,50	4,97	0,008/0,000	233
Левая нижняя лобная извилина	-38	27	17	7,97	4,82	0,008/0,000	35
Левая нижняя височная извилина	-52	-29	-16	7,90	4,80	0,008/0,000	115
Правая фузиформная извилина	40	-17	-28	6,85	4,47	0,012/0,000	119
Левая поясная извилина	-11	-36	35	6,53	4,35	0,015/0,000	12

Примечания: обозначения – см. табл. 2.

(табл. 3). Все указанные различия морфометрических данных до и после лечения были статистически значимыми.

После введения в многофакторный анализ ковариатов в виде возраста больных, возраста дебюта БСП, длительности заболевания и лечения БТА не было отмечено значимых корреляций данных характеристик с выявленными структурными нарушениями.

## Обсуждение

Патофизиология первичного БСП до настоящего времени остается недостаточно понятной. Немногочисленные секционные исследования пациентов с краниальной дистонией, включая БСП, выявляют либо нормальную картину, либо неспецифические изменения в головном мозге [22, 28].

В общепринятом представлении первичную дистонию связывают, главным образом, с патологией базальных ганглиев. В литературе описаны случаи вторичного БСП в качестве основной клинической манифестации инфаркта правого стриатума или при его двустороннем повреждении, что свидетельствует о роли полосатого тела в патофизиологии нарушений моторной функции век [26, 33, 47]. В качестве причины вторичного БСП сообщается также о повреждении зрительного бугра [34], ствола [30], среднего мозга и мозжечка [6, 46].

На связь базальных ганглиев с патогенезом фокальных дистоний указывают и данные, полученные на животных моделях. Так, повреждение скорлупы резус-обезьян вызывает одностороннюю дистонию, а истощение дофамина в той же области с ослаблением круговых мышц глаз приводит к появлению блефароспазма у крыс [10, 42]. Экспериментальные исследования свидетельствуют о комплексной этиологии БСП в виде 2-факторной модели:

генетическая предрасположенность + воздействие внешнего триггера. Генетические факторы, по-видимому, отвечают за угнетение церебральных тормозных механизмов, а в качестве пускового фактора могут выступать локальные поражения и заболевания глаз [28, 42].

О роли патологии базальных ганглиев в патофизиологии первичного БСП свидетельствуют и результаты нейровизуализационных исследований. Измеряя метаболизм мозга при БСП с помощью 18-флюороредоксиглюкозы, V. Esmaeli-Gutstein и соавт. [17] показали повышенную метаболическую активность в полосатом теле и зрительном бугре. Активные произвольные движения больных БСП в состоянии бодрствования сопровождалось гиперметаболизмом мозжечка и моста, а супрессия движений во сне – гипометаболизмом в верхнемедиальной фронтальной области, ассоциируемой с корковым контролем движения век [29]. Подобные изменения метаболизма предполагают связь клинической манифестации БСП с патологической метаболической активностью моста и мозжечка, в то время как функциональный субстрат заболевания считается следствием нарушений в зонах коркового контроля век. В связи с подавлением спазма век во сне сравнение метаболизма больных БСП и здоровых лиц в этом состоянии может быть более достоверным отражением лежащих в основе БСП нарушений.

Картирование церебральных моторных зон больных БСП с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) во время повторяющихся спонтанных и произвольных морганий определяет высокий уровень активации в передних зрительной и поясной коре, премоторной коре, центральной зоне зрительного бугра и верхнем мозжечке. Активация более отчетлива при произвольном, чем при спонтанном, моргании и локализуется в корковом круге, объединяющем зрительную кору, лимбическую систему, дополнительную моторную кору, мозжечок и супрануклеарные моторные пути, иннервирующие периорбитальные мышцы [5]. У всех больных со спазмом век отмечали уни- или билатеральную активацию скорлупы, отражающую вовлечение полосатого тела в инициацию и выполнение смыкания век [43]. Можно предположить, что функциональное изменение скорлупы, вызывая нарушение «сопротивляемости» системы моргания к триггерам окружающей среды, провоцирует появление спазмов век [19].

В некоторых случаях дистонии имеет место активация мозжечка. Предполагают, что его повреждения могут вызывать дистонию из-за нарушения церебеллярных входов в зрительный бугор [32]. Тесные взаимодействия между оливо-церебеллярным и подкорково-таламо-кортикальным кругами показаны при функциональных нейровизуализационных исследованиях [21]. Кроме того, описаны случаи дистонии после острого нарушения мозгового кровообращения в мозжечке [3, 39, 41, 46, 48]. Сравнение наших больных БСП с группой контроля также показывает наличие структурных изменений в мозжечке, позволяя говорить о связи клинического феномена БСП с отклонениями в функционировании мозжечка.

Представление о фокальной дистонии, в т.ч. и о БСП, как об исключительно «функциональном» расстройстве, в последние годы все чаще подвергается сомнению и опровергается результатами современных методов нейровизуализации, таких как использованная в настоящей работе технология ВОР.

Первые свидетельства о возможном наличии структурных коррелят дистонии предоставили волюметрические исследования, показавшие увеличение объема скорлупы в группе больных с краниальной дистонией на 10% в сравнении с контролем. Данное изменение объема скорлупы могло отражать как вторичный ответ на дистонию, так и быть этиологически значимым [9].

Техника ВОМ является более объективной, чем рутинный волюметрический метод, поскольку не «привязана» к субъективно выбранному региону. ВОМ представляет собой один из методов вычислительной нейроанатомии — новой методологии для точной количественной характеристики нейроанатомической конфигурации мозга [24]. Лежащее в основе метода понятие «воксел» подразумевает наименьший трехмерный элемент объемного изображения, несущий в себе содержательную информацию. Воксельная МРТ-морфометрия позволяет получать детальные трехмерные изображения различных отделов мозга и фиксировать даже незначительные колебания их размеров и структуры.

До настоящего времени у больных с первичным БСП выполнены лишь три ВОМ-исследования. Первое из них, имея целью определение церебральных структур, играющих ключевую роль в патофизиологии первичного БСП, выявило двустороннее увеличение объема серого вещества в скорлупе, не коррелировавшее с длительностью БСП или терапии БТА и согласующееся с другими сообщениями о роли скорлупы в патофизиологии первичного БСП [18]. В этой работе T. Etgen и соавт. отметили также одностороннее уменьшение серого вещества в области левой нижней теменной доли, что стало первым сообщением о связи теменной патологии с генезом симметричной формы дистонии. Уменьшение серого вещества в теменном регионе доминантного полушария, возможно, указывает на патологический корковый сенсорный процессинг в левой теменной коре. Тенденция к корреляции между этим структурным нарушением и длительностью болезни, а также значимая ассоциация с длительностью лечения БТА, позволяют говорить о вторичности данных изменений при первичном БСП, связанных с нейрональной пластичностью. Результаты второго ВОМ-исследования больных БСП также показали изменение (уменьшение) объема серого вещества в скорлупе обоих полушарий [38]. Помимо этого, отмечены увеличение объема серого вещества в головке хвостатого ядра и мозжечке с 2-х сторон, а также его уменьшение в обоих зрительных буграх. Хотя структурные изменения скорлупы в указанных ВОМ-исследованиях имели разнонаправленный характер (как увеличение, так и уменьшение объема серого вещества), тем не менее, обе эти работы подтверждают значимую роль полосатого тела в патофизиологии первичного БСП.

Третье ВОМ-исследование БСП, проведенное D. Martino и соавт., отличается от предыдущих как более крупной выборкой больных (25 случаев), так и полученными результатами [35]. Больные БСП в сравнении с контролем имели изменения объема серого вещества только в корковых регионах: увеличение в правой средней лобной извилине и уменьшение в левых постцентральной и верхней височной извилинах. Корреляционный анализ не показал значимой ассоциации между объемом серого вещества и такими клиническими характеристиками, как возраст начала болезни, ее длительность, тяжесть БСП, наличие эффективных жестов-антагонистов, доза и сроки терапии БТА.

В нашем исследовании, применяя технику ВОМ, мы идентифицировали уменьшение объема серого вещества в головке правого хвостатого ядра, правой фузиформной извилине, передней и задней долях правого полушария мозжечка. Найденные нами изменения объема серого вещества в области базальных ганглиев (стриатум) и мозжечке согласуются с другими сообщениями о связи патологии этих структур с развитием первичного БСП.

Весьма важным является вопрос об универсальности выявленных при БСП структурных изменений по отношению к другим формам первичной дистонии. M. Obermann и соавт. [38] отметили практически идентичную патологию и у больных цервикальной дистонией, что, возможно, отражает общую патофизиологическую природу этих наиболее распространенных форм фокальной дистонии или, по крайней мере, общую сеть их экспрессии. Сходный паттерн изменений серого вещества у больных с разными типами первичной дистонии в виде увеличения объема серого вещества во внутреннем сегменте бледного шара, прилегающем ядре (n. accumbens), префронтальной коре с 2-х сторон, а также в левой нижней теменной доле, показали и другие ВОМ-исследования [16].

Предполагается, что выявляемая морфометрическая патология при фокальной дистонии не связана со значительными структурными повреждениями и, скорее, представляет собой ранние стадии развития локального глиоза [44]. Общий паттерн изменений серого вещества может быть отражением модулирующего влияния клинической симптоматики на структурную организацию мозга под контролем генетических факторов [16]. Увеличение объема серого вещества полосатого тела рассматривается также, как следствие увеличения числа нейронов или синапсов в условиях измененной функции [18]. Изучение уровня отдельных метаболитов мозга (N-ацетил-аспартат, креатин-фосфокреатин, холин-содержащие соединения) с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии свидетельствует об их значимой редукции в базальных ганглиях больных БСП, указывая на возможную утрату нейронов в полосатом теле [20]. Предположительный метаболический субстрат БСП также может быть связан либо с потерей афферентных проекций зон коркового контроля век (вторично по отношению к нарушенному потоку импульсов из базальных ганглиев), либо с первичным нарушением коркового торможения в этом регионе [29].

В ряде исследований вероятная первичность морфометрических изменений подтверждается отсутствием их связи с такими клиническими характеристиками, как тяжесть или длительность дистонии в условиях многолетнего наблюдения за больными [40]. Однако при наследственной миоклонус-дистонии тяжесть заболевания значимо коррелировала с двусторонним увеличением объема серого вещества в скорлупе [7], указывая на вторичность структурных нарушений. Кроме того, увеличение объема серого вещества в базальных ганглиях, моторной коре и мозжечке относят, главным образом, к феномену реорганизации в контексте корковой пластичности и не рассматривают как первопричину фокальной дистонии [14]. Для получения более определенных данных о роли выявляемых при нейровизуализации нарушений в головном мозге в патогенезе дистонии требуется проведение дальнейших наблюдений за больными в динамике.

Полученные нами данные подтверждают наличие морфологических изменений в базальных ганглиях и мозжечке

при первичном БСП и поддерживают гипотезу о ключевой роли полосатого тела в патофизиологии этой формы фокальной дистонии. Выявленные структурные нарушения, вероятно, имеют первичный характер, т.к. наблюдаются у пациентов с разной длительностью БСП и продолжительностью лечения БТА.

Особый интерес представляют результаты изучения динамики выявляемых патологических изменений при БСП под влиянием терапии БТА. Помимо прямого миорелаксирующего эффекта, предполагается наличие непрямого воздействия БТА на разные уровни ЦНС. Показано, что БТА транзиторно восстанавливает дефицит внутрикоркового торможения и не только приводит к перестройке периферического двигательного аппарата, но и вызывает пластические изменения в ЦНС [23]. После введения БТА в мышцы руки при писчем спазме наблюдается реорганиза-

ция двигательной коры, подтверждающая возможность непрямого центрального эффекта ботулинотерапии [11]. Исследование наших больных БСП после лечения БТА выявило изменение исходных структурных данных, а именно: увеличение объема серого вещества в фузиформных извилинах обоих полушарий, в оперкулярных отделах левой роландовой борозды, в правой средней и левой нижней височных извилинах, левой нижней лобной и поясной извилинах, что также может быть отражением пластических изменений в ЦНС под влиянием присущего БТА механизма периферической деафферентации.

Таким образом, современная компьютерная нейроанатомия предоставляет неврологам не только полезный метод оценки состояния структуры головного мозга *in vivo*, но и обеспечивает возможность мониторинга терапевтических эффектов и/или прогрессирования заболевания [15].

## Список литературы

1. Баранова Т.С., Коновалов Р.Н., Юдина Е.Н., Иллариошкин С.Н. Воксел-ориентированная морфометрия: новый метод прижизненного мониторинга нейродегенеративного процесса. В сб.: Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Современные направления исследований функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга». М., 2010: 540–543.
2. Колесниченко Ю.А., Машин В.В., Иллариошкин С.Н., Зайц Р.Дж. Воксел-ориентированная морфометрия: новый метод оценки локальных вторичных атрофических изменений головного мозга. Анн. клин. и эксперим. неврологии 2007; 1 (4): 35–42.
3. Alarcón F., Zijlmans J.C., Dueñas G., Cevallos N. Post-stroke movement disorders: report of 56 patients. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2004; 75: 1568–1574.
4. Ashburner J., Friston K.J. Voxel-based morphometry – the methods. NeuroImage 2000; 11: 805–821.
5. Baker R.S., Andersen A.H., Morecraft R.J., Smith C.D. A functional magnetic resonance imaging study in patients with benign essential blepharospasm. J. Neuroophthalmol. 2003; 23: 11–15.
6. Berardelli A., Rothwell J.C., Hallett M. et al. The pathophysiology of primary dystonia. Brain 1998; 121: 1195–1212.
7. Beukers R.J., van der Meer J.N., van der Salm S.M. et al. Severity of dystonia is correlated with putaminal gray matter changes in Myoclonus-Dystonia. Eur. J. Neurol. 2011; 18: 906–912.
8. Beyer M.K., Janvin C.C., Larsen J.P. et al. A magnetic resonance imaging of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2007; 78: 254–259.
9. Black K.J., Ongur D., Perlmutter J.S. Putamen volume in idiopathic focal dystonia. Neurology 1998; 5: 819–824.
10. Burns L.H., Pakzaban P., Deacon T.W. et al. Selective putaminal excitotoxic lesions in non human primates model the movement disorder of Huntington disease. Neuroscience 1995; 64: 1007–1017.
11. Byrnes M.L., Thickbroom G.W., Wilson S.A. et al. The corticomotor representation of upper limb muscles in writer's cramp and changes following botulinum toxin injection. Brain 1998; 121: 977–988.
12. Defazio G., Livrea P., De Salvia R. et al. Prevalence of primary blepharospasm in a community of Puglia region, Southern Italy. Neurology 2001; 56: 1579–1581.
13. Defazio G., Livrea P. Epidemiology of primary blepharospasm. Mov. Disord. 2002; 17: 7–12.
14. Draganski B., Thun-Hohenstein C., Bogdahn U. et al. "Motor circuit" gray matter changes in idiopathic cervical dystonia. Neurology 2003; 61: 1228–1231.
15. Draganski B., Bhatia K.P. Brain structure in movement disorders: a neuroimaging perspective. Curr. Opin. Neurol. 2010; 23: 413–419.
16. Egger K., Mueller J., Schocke M. et al. Voxel based morphometry reveals specific gray matter changes in primary dystonia. Mov. Disord. 2007; 22: 1538–1542.
17. Esmaeli-Gutstein B., Nahmias C., Thompson M. et al. Positron emission tomography in patients with benign essential blepharospasm. Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. 1999; 15: 23–27.
18. Etgen T., Mühlau M., Gaser C., Sander D. Bilateral putaminal grey-matter increase in primary blepharospasm. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2006; 77: 1017–1020.
19. Evinger C., Perlmutter J.S. Blind men and blinking elephants. Neurology 2003; 60: 1732–1733.
20. Federico F., Simone I.L., Lucivero V. et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in primary blepharospasm. Neurology 1998; 51: 892–895.
21. Galardi G., Perani D., Grassi F. et al. Basal ganglia and thalamo-cortical hypermetabolism in patients with spasmodic torticollis. Acta Neurol. Scand. 1996; 94: 172–176.
22. Gibb W.R., Lees A.J., Marsden C.D. Pathological report of four patients presenting with cranial dystonias. Mov. Disord. 1988; 3: 211–221.
23. Gilio F., Currà A., Lorenzano C. et al. Effects of botulinum toxin type A on intracortical inhibition in patients with dystonia. Ann. Neurol. 2000; 48: 20–26.
24. Good C.D., Johnsrude I.S., Ashburner J. et al. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. Neuroimage 2001; 14: 21–36.
25. Grandas F., Elston J., Quinn N., Marsden C.D. Blepharospasm: a review of 264 patients. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1988; 51: 767–772.
26. Grandas F., Lopez-Manzanares L., Traba A. Transient blepharospasm secondary to unilateral striatal infarction. Mov. Disord. 2004; 19: 1100–1102.
27. Hallett M. Blepharospasm: recent advances. Neurology 2002; 59: 1306–1312.
28. Hallett M., Daroff R.B. Blepharospasm: report of a workshop. Neurology 1996; 46: 1213–1218.

29. Hutchinson M., Nakamura T., Moeller J.R. et al. The metabolic topography of essential blepharospasm: a focal dystonia with general implications. *Neurology* 2000; 55: 673–677.
30. Jankovic J., Patel S.C. Blepharospasm associated with brainstem lesions. *Neurology* 1983; 33: 1237–1240.
31. Jankovic J., Orman J. Blepharospasm: demographic and clinical survey of 250 patients. *Ann. Ophthalmol.* 1984; 16: 371–376.
32. Jinnah H.A., Hess E.J. A new twist on the anatomy of dystonia: the basal ganglia and the cerebellum? *Neurology* 2006; 67: 1740–1741.
33. Larumbe R., Vaamonde J., Artieda J. et al. Reflex blepharospasm associated with bilateral basal ganglia lesion. *Mov. Disord.* 1993; 8: 198–200.
34. Lee M.S., Marsden C.D. Movement disorders following lesions of the thalamus or subthalamic region. *Mov. Disord.* 1994; 9: 493–507.
35. Martino D., Di Giorgio A., D'Ambrosio E. et al. Cortical gray matter changes in primary blepharospasm: A voxel-based morphometry study. *Mov. Disord.* 2011; 26: 1907–1912.
36. Nopoulos P.C., Aylward E.H., Ross C.A. et al. Cerebral cortex structure in prodromal Huntington disease. *Neurobiol. Dis.* 2010; 40: 544–554.
37. Nutt J.G., Muenter M.D., Melton L.J. et al. Epidemiology of dystonia in Rochester, Minnesota. *Adv. Neurol.* 1988; 50: 361–365.
38. Obermann M., Yaldizli O., De Greiff A. et al. Morphometric changes of sensorimotor structures in focal dystonia. *Mov. Disord.* 2007; 22: 1117–1123.
39. O'Rourke K., O'Riordan S., Gallagher J., Hutchinson M. Paroxysmal torticollis and Blepharospasm following bilateral cerebellar infarction. *J. Neurol.* 2006; 253: 1644–1645.
40. Pantano P., Totaro P., Fabbrini G. et al. A transverse and longitudinal MR imaging Voxel-based Morphometry study in patients with primary cervical dystonia. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2011; 32: 81–84.
41. Rumbach L., Barth P., Costaz A., Mas J. Hemidystonia consequent upon ipsilateral vertebral Artery occlusion and cerebellar infarction. *Mov. Disord.* 1995; 10: 522–525.
42. Schicatano E.J., Basso M.A., Evinger C. Animal model explains the origins of the cranial dystonia benign essential blepharospasm. *J Neurophysiol.* 1997; 77: 2842–2846.
43. Schmidt K.E., Linden D.E., Goebel R. et al. Striatal activation during blepharospasm revealed by fMRI. *Neurology* 2003; 60: 1738–1743.
44. Schneider S., Feifel E., Ott D. et al. Prolonged MRI T2 times of the lentiform nucleus in idiopathic spasmodic torticollis. *Neurology* 1994; 44: 846–850.
45. Soneson C., Fontes M., Zhou Y. et al. Early changes in the hypothalamic region in prodromal Huntington disease revealed by MRI analysis. *Neurobiol. Dis.* 2010; 40: 531–543.
46. Usmani N., Bedi G.S., Sengun C. et al. Late onset of cervical dystonia in a 39-year-old patient following cerebellar hemorrhage. *J. Neurol.* 2011; 258: 149–151.
47. Verghese J., Milling C., Rosenbaum D.M. Ptosis, blepharospasm, and apraxia of eyelid opening secondary to putaminal hemorrhage. *Neurology* 1999; 53: 652.
48. Zadro I., Brinar V.V., Barun B. et al. Cervical dystonia due to cerebellar stroke. *Mov. Disord.* 2008; 23: 919–920.

## MRI morphometry in primary focal dystonia

S.L. Timerbaeva, R.N. Konovalov, S.N. Illarionov

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

**Key words:** focal dystonia, blepharospasm, voxel-based morphometry, botulinum toxin type A.

Primary blepharospasm (BS) is one of most frequent forms of focal dystonia characterized by excessive involuntary eye closure. Pathophysiology of primary BS remains obscure. The purpose of this study: to determine changes of the cerebral gray matter volume that may be pathogenetically important in primary BS. We examined 23 right-handed patients with primary BS (6 males and 17 females) and 16 healthy age- and sex-matched individuals who underwent voxel-based morphometry (VOM) – a method of assessment of fine regional quantitative changes of gray matter volume. In 15 patients VOM studies were performed twice, before and one month after injections of botulinum toxin type A (BTA). Compared to controls, BS patients were characterized by the decrease in gray matter volume in the head of the right caudate nucleus, anterior and posterior lobes of the right

cerebellar hemisphere, and the right fusiform gyrus. Multiple-factor analysis did not show relationships between gray matter changes and age of patients, age at the debut of BS, and duration of the disease or BTA treatment. On repeat examination after local BTA injections in the circular orbicular muscles (aimed at reducing dystonic spasms in BS patients), the increase in gray matter volume in both fusiform gyri, the opercular parts of the left Rolandic gyrus, the right middle and the left inferior temporal gyri, the left inferior frontal gyrus, and the left cingulate gyrus was observed. The obtained data demonstrate the presence of structural brain changes in primary BS, confirming a significant role of the striatum and the cerebellum in pathophysiology of this form of focal dystonia.

**Контактный адрес:** Тимербаева София Леонидовна – канд. мед. наук, зав. лаб. клинических исследований НЦН РАМН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел. +7 (495) 490-22-03; факс +7 (495) 490-22-03; (495) 490-28-73; e-mail: sofia@neurology.ru;

Коновалов Р.Н. – ст. науч. сотр. отд. лучевой диагностики НЦН РАМН;

Илларионов С.Н. – зам. директора по научной работе, рук. отд. исследований мозга НЦН РАМН.

# Камптокормия при болезни Паркинсона: клинические и патогенетические аспекты

А.А. Гамалея, Н.В. Федорова, А.А. Томский, В.А. Шабалов, Е.В. Бриль, М.Э. Бельгушева, О.А. Орехова

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Центр экстрапиримидных заболеваний на базе кафедры неврологии; ФГБУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» РАМН (Москва)

Камптокормия (КК) – патологическая поза с насильственным наклоном туловища вперед – встречается при многих неврологических заболеваниях, самым частым из которых является болезнь Паркинсона (БП). В качестве причин развития КК при БП предполагают сегментарную аксиальную дистонию и/или локальную миопатию паравerteбральных мышц, однако точные механизмы остаются неустановленными. КК значительно инвалидизирует пациентов, приводит к нарушению передвижения и самообслуживания. Лечение КК при БП включает коррекцию противопаркинсонической терапией, инъекции ботулотоксина и ортопедические вмешательства, однако его результаты чаще всего неудовлетворительны. Ряд авторов сообщает об эффективности применения электростимуляции (ЭС) глубоких структур головного мозга. В статье приводятся собственные наблюдения четырех пациентов с БП и КК, которым были имплантированы системы для ЭС билатерально в субталамическое ядро (STN) или во внутренний сегмент бледного шара (GPI). У двух пациентов с ЭС STN отмечалось значительное снижение тяжести брадикинезии, ригидности и моторных флуктуаций, но выраженный эффект в отношении наклона туловища наблюдался в одном случае леводопы-чувствительной КК, а во втором случае эффект был ограничен наличием фиксированной скелетной деформации. У двоих пациентов с ЭС GPI отмечено умеренное уменьшение паркинсонического синдрома без изменения тяжести КК. Таким образом, преимущества ЭС STN и GPI при лечении КК у пациентов с БП остаются неопределенными. Наши наблюдения подтверждают важную прогностическую роль в исходах операции таких факторов, как чувствительность КК к леводопатерапии и наличие дегенеративных изменений позвоночника. Для разработки оптимального алгоритма лечения КК при БП необходимо более глубокое понимание ее патогенетических механизмов и проведение исследований на более крупных выборках пациентов.

**Ключевые слова:** камптокормия, болезнь Паркинсона, глубокая электростимуляция мозга

Постуральные нарушения представляют собой одну из наиболее трудных проблем, с которой сталкивается невролог при лечении пациентов с БП. Среди них можно выделить такие крайние проявления, как камптоцефалия (синдром «свисающей головы»), синдром «пизанской башни» (тоническое латеральное сгибание туловища) и камптокормия (или синдром «согнутой спины»). Эти симптомы значительно инвалидизируют пациентов, приводят к нарушению передвижения и самообслуживания, плохо поддаются стандартной противопаркинсонической терапии. Две первые формы более характерны для мультисистемной атрофии, в то время как камптокормия встречается в основном при БП [7].

Камптокормия представляет собой произвольный выраженный наклон туловища вперед (сгибание в тораколюмбальном отделе позвоночника), наблюдающийся в вертикальном положении, усиливающийся при длительном стоянии и ходьбе, исчезающий или резко уменьшающийся в положении лежа [14]. Этиология КК определяет возможные терапевтические подходы к данному синдрому [6, 15, 23, 24]. КК может встречаться при целом спектре неврологических заболеваний (табл. 1), при этом болезнь Паркинсона – самая частая ее причина.

Как феномен КК была впервые описана у солдат во время Первой мировой войны и трактовалась исключительно как психогенное расстройство, конверсионная реакция на стресс. Однако упоминание об аналогичных симптомах можно найти еще среди случаев, описанных Дж. Паркинсоном в «Эссе о дрожательном параличе» в 1817 г. В современной литературе впервые ассоциацию БП

таблица 1: Классификация камптокормии по этиологии [6, 15].

Классификация камптокормии по этиологии [6, 15].	
<b>1. Паркинсонизм</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• болезнь Паркинсона;</li> <li>• мультисистемная атрофия и другой атипичный паркинсонизм (кортикобазальная дегенерация, прогрессирующий надъядерный паралич);</li> <li>• аутосомно-рецессивный ювенильный паркинсонизм;</li> <li>• постэнцефалитический паркинсонизм;</li> <li>• лекарственный паркинсонизм</li> </ul>
<b>2. Дистония:</b> - первичная - вторичная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• сегментарная туловищная (абдоминальная) дистония;</li> <li>• дистония, ассоциированная с паркинсонизмом (дофа-зависимая);</li> <li>• дистония, ассоциированная со структурными повреждениями головного или спинного мозга</li> </ul>
<b>3. Заболевания позвоночника</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• скелетные деформации (кифоз, кифосколиоз);</li> <li>• спондилоартрозы, спондилоартриты;</li> <li>• болезнь Бехтерева;</li> <li>• стеноз позвоночного канала, межпозвонковые грыжи;</li> <li>• спинальные травмы, патологические переломы;</li> <li>• интрадуральные гематомы;</li> <li>• последствия спинальной хирургии</li> </ul>
<b>4. Черепно-мозговая травма</b>	–
<b>5. Ишемические заболевания головного мозга</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• хроническая ишемия мозга;</li> <li>• последствия острого нарушения мозгового кровообращения</li> </ul>

<b>6. Нервно-мышечные заболевания</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• фокальные миопатии, немалиновая миопатия;</li> <li>• боковой амиотрофический склероз;</li> <li>• миозит с тельцами включения;</li> <li>• митохондриальные миопатии;</li> <li>• миопатия при гипотиреозе и др. миопатии;</li> <li>• полимиозит, дерматомиозит;</li> <li>• лице-плече-лопаточная дистрофия;</li> <li>• миотоническая дистрофия;</li> <li>• миастения;</li> <li>• хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия</li> </ul>
<b>7. Психогенные заболевания</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• конверсионное расстройство;</li> <li>• неврозы</li> </ul>
<b>8. Другие заболевания</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• медикаментозно индуцированная камптокормия (вальпроаты, оланзапин, донепезил, стероиды);</li> <li>• паранеопластическая камптокормия;</li> <li>• синдром Туретта;</li> <li>• болезнь Альцгеймера</li> </ul>
<b>9. Идиопатическая камптокормия</b>	—

и КК описали R. Djaldetti и соавт. [14]. Первоначально КК считалась редким симптомом при БП, но в последнее время сообщения о данном феномене встречаются значительно чаще. По результатам современных эпидемиологических исследований, распространенность КК среди амбулаторных пациентов с БП составляет от 3 до 17% [4, 41, 43].

### **Клиническая картина и диагностика камптокормии**

КК обычно появляется на развернутых стадиях БП. До сих пор не выявлены прогностические факторы, определяющие развитие этой деформации туловища у отдельных пациентов. При сравнении групп больных БП с КК и без нее по полу, возрасту начала БП, течению заболевания, развитию моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий большинство исследователей не находят достоверных различий между этими группами [4]. В то же время пациенты с БП и КК характеризуются следующими клиническими особенностями: 1) старшим возрастом; 2) большей длительностью заболевания и продолжительностью терапии препаратами леводопы; 3) более выраженной степенью тяжести БП; 4) высокой суточной дозой леводопы; 5) ранним присоединением аксиальных симптомов; 6) частой сопутствующей деменцией [8, 15]. Также у пациентов с КК в анамнезе чаще отмечаются случаи предшествующих хирургических вмешательств на позвоночнике (по поводу грыж пояснично-крестцового отдела и др.) [41]. Несмотря на выраженное сгибание туловища, пациенты с КК редко жалуются на боль в спине. При наличии спондилоартрозных изменений позвоночника может быть легкая или умеренная болезненность в пояснично-крестцовой области [27].

Для клинической оценки КК используют гониометрическое измерение степени тораколумбальной флексии, рассчитываемой как угол между вертикальной плоскостью и плоскостью, проходящей через край акромиона. Как правило, камптокормией считают переднюю флексию более 45° [24, 41].

Дифференциальная диагностика КК имеет принципиальное значение для определения тактики лечения (табл. 1). В случае сочетания КК и паркинсонизма обязательна диф-

ференциальная диагностика с мультисистемной атрофией. Из лабораторно-инструментальных тестов важны определение СОЭ, С-реактивного белка, электролитов (кальций и фосфор), креатинфосфокиназы, витамина Д, пирувата и лактата при нагрузке (исключение миозитов, митохондриальной патологии). Нейровизуализационные методы (МРТ грудного и поясничного отделов позвоночника, паравертебральных мышц, головного мозга) позволяют исключить скелетно-мышечные заболевания или структурные изменения базальных ганглиев [9, 15, 26].

### **Патогенез камптокормии при БП**

Причины развития КК у пациентов с БП недостаточно изучены. Отчасти это связано с неопределенностью самих центральных механизмов регуляции позы [13, 17]. Тот факт, что проявления КК уменьшаются в горизонтальном положении, исключает дегенеративный спондилоартроз как возможную причину развития данного феномена.

На сегодняшний день существует несколько концепций патогенеза КК при БП [27]. Изначально КК считали крайним вариантом характерной для БП согбенной позы, возникающей вследствие ригидности сгибающих туловище мышц [14]. Однако в настоящее время данное объяснение явно недостаточно. Во-первых, в положении лежа у пациентов с КК ригидность паравертебральных мышц не определяется. Во-вторых, большинство наблюдений свидетельствуют об отсутствии влияния препаратов леводопы на КК [15].

Другая концепция рассматривает КК как фокальную туловищную дистонию (дистонию действия), проявляющуюся на фоне симптомокомплекса БП [22, 38]. На фоне терапии дофаминергическими препаратами дистония может развиваться на пике действия дозы (on-дистония), при этом чаще всего наблюдается дистония стопы. У пациентов с моторными флуктуациями дистония может проявляться также в периоде выключения (off-дистония, утренная дистония) [20]. Кроме того, дистонические проявления при БП могут быть не связаны с терапией препаратами леводопы. При некоторых формах паркинсонизма (прежде всего, при аутосомно-рецессивном ювенильном паркинсонизме) дистония может быть первым симптомом заболевания или же проявляться при дальнейшем течении БП (дистоническая походка, камптокормия) [1, 3, 21, 42]. В случае леводопа-зависимой дистонии (DYT 5, DYT14) симптомы паркинсонизма и дистонии сочетаются, удовлетворительно реагируют на терапию препаратами леводопы [14, 22].

Вышеперечисленные факты дали основание предположить, что КК при БП также является одним из вариантов дистонии. О роли данного механизма говорят такие клинические особенности, как эффективность корректирующих жестов, видимое напряжение мышц при постуральной нагрузке, частая ассоциация КК и латерального отклонения туловища, наклон в менее затронутую заболеванием сторону, отдельные случаи эффективности ботулинического токсина [8, 22]. Частое возникновение КК у пациентов после хирургических вмешательств на пояснично-крестцовом отделе позвоночника предполагает существование триггерного фактора КК. В пользу дистонической природы КК свидетельствуют также случаи ее положительной динамики на фоне хронической двусторонней ЭС внутреннего сегмента бледного шара (GPI) или субталамического ядра (STN), а также односторонней пал-

лидотомии [19, 28, 35, 49]. При этом развитие КК объясняется дисфункцией стриатума, его проекций на ретикулоспинальные пути, таламус и другие отделы мозга, связанные с поддержанием позы (в частности, педункулопонтинное ядро). Возникновение КК при поражении лентиккулярных ядер также указывает на важную роль стриатума и паллидума в поддержании позы [31].

В то же время, частое сочетание КК с мышечными изменениями послужило основанием для появления гипотезы о периферическом механизме ее формирования. При этом КК, ассоциированная с БП, объясняется специфической миопатией антигравитационных мышц, выпрямляющих туловище, с субклиническим вовлечением мышц тазового и плечевого пояса [18]. Эту концепцию подтверждают как клинические наблюдения (слабость паравертебральных мышц), так и электрофизиологические исследования (полифазные потенциалы, позитивные острые волны при ЭМГ) [26, 39]. В ряде случаев длительного течения БП с КК при морфологическом исследовании биоптата мышц обнаруживают воспалительные, митохондриальные или другие неспецифические миопатические изменения (в т.ч. необычный размер волокон, увеличение количества ядер, вакуоли аутофагоцитоза, увеличение объема соединительной ткани, жировое перерождение мышечных волокон и др.) [15, 37]. МРТ также может выявлять признаки ограниченной миопатии или миозита [26]. Кроме того, описаны случаи снижения тяжести КК на фоне системной терапии стероидами [48].

Обобщая имеющийся материал, целесообразно заметить, что различные концепции патогенеза КК при БП по своему содержанию не противоречат друг другу, а, скорее, отражают его отдельные звенья [8, 25]. Так, фокальная миопатия паравертебральных мышц может формироваться вторично на фоне первичной туловищной дистонии и ригидности, отражая хроническое напряжение мышц, задействованных в компенсаторном выпрямлении туловища.

В качестве отдельного фактора в патогенезе КК при БП обсуждается влияние дофаминергической терапии. В большинстве случаев КК развивалась спустя несколько лет после назначения препаратов леводопы. В то же время в ряде клинических наблюдений развитие КК предшествовало данной терапии. Лишь в редких случаях описывается усиление КК на фоне приема препаратов леводопы [14].

В исследовании М.Р. Нодель и соавт. [2] и R. Djaldetti и соавт. [14] описано возникновение или усиление КК на фоне терапии агонистами дофаминовых рецепторов (АДР). Первый источник приводит наблюдения пяти пациентов с БП, у которых КК развилась на фоне лечения прамипексолом, причем при последующей отмене препарата патологический наклон туловища постепенно регрессировал. Подобные наблюдения сделаны и другими авторами, описавшими подострое развитие антероколлеса (синдрома «свисающей головы») у пациентов с БП на фоне лечения АДР (прамипексол, каберголин) [40, 45]. А. Cannas и соавт. [10] сообщают о развитии транзиторного синдрома «пизанской башни» у пациентов с БП при приеме эрголинового АДР перголида.

Отсутствие достоверной корреляции между выраженностью КК и клиническими вариантами БП, а также дофаминергической терапией, могут свидетельствовать о том, что в патогенезе КК задействованы дополнительные недо-

фаминергические механизмы [7, 17]. Центральные недофаминергические механизмы предположительно участвуют в развитии таких аксиальных моторных проявлений БП, как нарушения речи и глотания, постуральная нестабильность, застывания при ходьбе и падения. Косвенно о роли недофаминергических путей свидетельствует обнаружение уменьшения объема моста и среднего мозга у пациентов с КК [8, 27].

### Лечение камптокормии

В основе терапии КК всегда лежит лечение основного заболевания (табл. 1). Возможности терапии КК при БП достаточно ограничены, и результаты лечения часто не оправдывают ожидания [11, 41].

В большинстве описанных в литературе наблюдений КК не чувствительна к прогивопаркинсонической терапии (леводопа, АДР, амантадины, антихолинергические препараты). В редких случаях возможно некоторое уменьшение выраженности КК на ее фоне, или же, напротив, усиление симптоматики (чаще при приеме АДР). Поэтому при возникновении КК целесообразна попытка коррекции медикаментозного лечения, прежде всего, исключение или замена препарата АДР.

Назначение препаратов других фармакологических групп (миорелаксантов, антиконвульсантов) чаще всего неэффективно. В отличие от фокальной дистонии локальные инъекции ботулинического токсина в клинически заинтересованные мышцы (*m. iliopsoas*, *m. rectus abdominis*) при КК, ассоциированной с БП, дают неоднозначные результаты. Различные авторы отмечают как положительную динамику, так и практически полное отсутствие эффекта на фоне регулярных инъекций [5, 12, 22]. При этом неудовлетворительный результат может быть связан с неопределенностью подлежащих инъекции мышц и адекватных доз препаратов.

В комплекс терапии при КК обязательно включение психотерапевтических методик и ЛФК. Пациент должен быть обеспечен средствами, облегчающими вертикализацию и передвижение, в т.ч. специальными ходунками с высоким упором для рук. Может быть эффективно ношение заплечного рюкзака, а также применение специальных ортезов [36].

Хирургическое лечение КК складывается из стабилизирующих операций на позвоночнике, а также хронической ЭС глубоких структур головного мозга.

Вмешательства на позвоночнике включают в себя заднюю тораколумбальную фиксацию, дополняемую в ряде случаев передним межтеловым спондилодезом на уровне нескольких позвоночных сегментов [33, 37]. При этом почти всегда лечение сопряжено с необходимостью длительного стационарного наблюдения и иммобилизации, повторными хирургическими вмешательствами и связанным с ними высоким риском осложнений [44, 47]. На развернутых стадиях БП возможности послеоперационной реабилитации могут значительно ограничивать такие симптомы, как постуральная неустойчивость, депрессия и когнитивные нарушения.

Постепенно накапливаются данные о применении хронической двусторонней ЭС глубоких структур головного

таблица 2: Эффективность глубокой стимуляции головного мозга при камптокормии у пациентов с БП (по данным литературы).

Авторы (ссылка)	Число пациентов (возраст)	Лечение	Эффективность (катамнез)
W.R. Schabitz et al., 2003 [37]	1 (65 лет)	ЭС STN	отсутствие эффекта на КК, уменьшение симптомов БП
S.N. Azher, J. Jankovic, 2005 [6]	1 (?)	ЭС STN	отсутствие эффекта на КК, уменьшение симптомов БП
F. Micheli et al., 2005 [28]	1 (62 года)	ЭС GPI	уменьшение КК на 90% (14 мес), небольшое уменьшение симптомов БП
M.A. Hellmann et al., 2006 [19]	1 (53 года)	ЭС STN	выраженное уменьшение КК, уменьшение симптомов БП (10 мес)
K. Yamada et al., 2006 [49]	1 (71 год)	ЭС STN	уменьшение КК на 75%, уменьшение симптомов БП (20 мес)
S. O'Riordan et al., 2009 [32]	2 (62 и 63 года)	ЭС GPI	отсутствие эффекта или небольшое уменьшение КК, умеренное уменьшение симптомов БП (6 мес – 2 года)
W. Sako et al., 2009 [35]	6 (53–71 лет)	ЭС STN	уменьшение КК на $78 \pm 9,1\%$ , уменьшение симптомов БП (17 мес)
A. Umemura et al., 2009 [43]	КК – 8 (59–79 лет), синдром «пизанской башни» – 10	ЭС STN	уменьшение КК у 5 пациентов (12 мес), уменьшение синдрома «пизанской башни» у 7 (12 мес)
C.D. Upadhyaya et al., 2010 [44]	2 (59 и 68 лет)	1) ЭС STN; 2) ЭС GPI	1) отсутствие эффекта на КК, уменьшение симптомов БП (2 года); 2) отсутствие эффекта на КК, умеренное уменьшение симптомов БП (15 мес)
H.H. Capelle et al., 2010 [11]	3 (64–73 лет)	1) ЭС STN (2 пациента); 2) ЭС GPI (1)	1) отсутствие эффекта или минимальное уменьшение КК, уменьшение симптомов БП (12–16 мес); 2) уменьшение КК на 33%, уменьшение симптомов БП (36 мес)

мозга для лечения КК при БП. Однако результаты ЭС в этих случаях остаются противоречивыми. Также среди исследователей не сложилось единого мнения относительно выбора оптимальной для ЭС структуры (табл. 2).

### Клинические наблюдения

Приводим клинические описания пациентов с БП и КК, направленных для хирургического лечения в группу функциональной нейрохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН и наблюдавшихся в Центре экстрапирамидной патологии г. Москвы. Развитие КК наблюдалось через 7–10 лет после манифестации БП. Все пациенты получали терапию препаратами леводопы в комбинации с АДР и/или амантадинами. Попытки коррекции противопаркинсонической терапии не оказали действия на выраженность КК. Во всех случаях проводилась двусторонняя стереотаксическая имплантация систем для ЭС в



рис. 1: Динамика выраженности камптокормии на фоне глубокой стимуляции головного мозга.

А. – Пациентка Б., состояние в периодах выключения (off) и включения (on) до операции и на фоне ЭС GPI (клиническое наблюдение 1);

Б. – Пациент М., состояние в off- и on-периодах до операции и на фоне ЭС STN (клиническое наблюдение 3).

GPI или STN. Подбор программы нейростимуляции начался в стационаре со второй недели после имплантации системы, в дальнейшем коррекция программы нейростимуляции и терапии проводилась амбулаторно.

**Клиническое наблюдение 1.** Пациентка Б., 58 лет. Дебют БП в 47 лет с писчего спазма и цервикальной дистонии, леводопатерапия в течение 10 лет. На момент поступления в неврологическом статусе наблюдались выраженные дискинезии пика дозы в виде генерализованного хореоатетоза и краниоцервикальной дистонии, умеренные моторные флуктуации, стадия заболевания 4 по функциональной шкале Хен–Яра. КК – в течение последних трех лет, тораколумбальный угол –  $70\text{--}75^\circ$  без значимой разницы в период включения и выключения. Наблюдалось четкое напряжение абдоминальных мышц в вертикальном положении и при ходьбе, левосторонний сколиоз, в положении лежа – сохранение легкой скелетной деформации. В связи с тем, что у пациентки в клинической картине преобладали синдром КК, лекарственные дискинезии и дистония при умеренной выраженности акинетико-ригидного синдрома в on- и off-периодах с достаточной коррекцией дофаминергической терапией, было принято решение об имплантации электродов для ЭС в GPI (GPI является наиболее эффективной структурой-мишенью при лечении дистонических гиперкинезов) [5, 29]. На фоне ЭС GPI было отмечено умеренное улучшение паркинсонического статуса с удовлетворительным антидистоническим эффектом. Суточная эквивалентная доза леводопы в катамнезе несколько повысилась. За 2 года послеоперационного наблюдения отмечено некоторое нарастание степени КК (увеличение тораколумбального угла до  $90^\circ$ ), а также постепенное нарастание двигательного дефицита (рис. 1А). Однократная инъекция ботулотоксина в абдоминальные мышцы не оказала влияния на КК.

*Клиническое наблюдение 2.* Пациент П., 57 лет. Аутосомно-рецессивный паркинсонизм (мутация в гене паркина – PARK2), дебют с дистонией левой стопы в 40 лет, леводопатерапия в течение последних 5 лет, стадия 2,5 по шкале Хен–Яра (описан М.Р. Ноделъ и соавт. [3]). Появление КК – в 52 года, на момент обследования тораколюмбальный угол составил 45–50° без значимой разницы в on- и off-периодах. Определялось напряжение длинных мышц спины и косой мышцы живота слева, умеренные дегенеративные изменения тораколюмбального отдела позвоночника, правосторонний сколиоз. В связи с относительно негрубыми брадикинезией и ригидностью, умеренным эффектом леводопы, доминированием в клинической картине КК и дистонии стоп была проведена имплантация системы для нейростимуляции во внутренний сегмент GPI. В послеоперационном периоде на фоне ЭС GPI наблюдалось умеренное снижение тяжести акинетико-ригидного синдрома, однако значимого изменения выраженности КК отмечено не было. К двум годам ЭС на фоне самостоятельного снижения суточной дозы леводопы отмечено увеличение тяжести паркинсонического статуса и некоторое нарастание КК (увеличение тораколюмбального угла на 15–20°).

*Клиническое наблюдение 3.* Пациент М., 58 лет. Дебют БП в 46 лет со скованности и дрожания левой руки, леводопатерапия в течение 10 лет, стадия 4 по Хен–Яру. На момент поступления тяжесть состояния обуславливали выраженные моторные флуктуации и умеренные лекарственные дискинезии, резко усиливающиеся при повышении дозы леводопы. КК – в течение последних пяти лет, максимальный тораколюмбальный угол – до 135° в период выключения, значительно уменьшающийся при приеме препаратов леводопы (до 45°), рентгенологически – дегенеративные изменения позвоночника легкой степени. В связи доминированием в клинической картине акинетико-ригидного синдрома и КК, чувствительных к дофаминергической терапии и осложненных тяжелыми моторными флуктуациями, была выполнена двусторонняя имплантация электродов для ЭС в STN (STN служит структурой выбора для коррекции основных дофаминергических симптомов БП, таких как брадикинезия и ригидность) [29, 46]. На фоне ЭС STN было достигнуто выраженное уменьшение ригидности и брадикинезии в периоде выключения, а также снижение суточной леводопы (рис. 1Б). Только в этом нашем наблюдении произошло значительное снижение тяжести КК (уменьшение тораколюмбального угла до 30° как в on-, так и в off-периодах), сохраняющееся в катамнезе (2,5 года).

*Клиническое наблюдение 4.* Пациентка К., 58 лет. Дебют БП в 46 лет со скованности и дрожания левой руки, леводопатерапия в течение 11 лет, стадия 4 по Хен–Яру. КК – в течение 7 лет, тораколюмбальный угол составлял до 90° в период выключения, несколько уменьшался при приеме препаратов леводопы. Отмечалось напряжение абдоминальных мышц в вертикальном положении и при ходьбе, выраженные дегенеративные изменения позвоночника с фиксированной деформацией. Так как основную тяжесть неврологического статуса обуславливал выраженный леводопа-чувствительный акинетико-ригидный синдром, моторные флуктуации и дискинезии, была проведена имплантация системы для ЭС в STN с двух сторон. При наблюдении на фоне ЭС STN наблюдалось значительное снижение выраженности брадикинезии, ригидности, флуктуаций и дискинезий, снижение дозы леводопы при незначительном уменьшении тораколюмбального угла в периоде выключения (на 15°). В дальнейшем пациентке

были проведены повторные инъекции ботулотоксина в абдоминальные мышцы, не оказавшие эффекта на выраженность КК. Запланировано проведение ортопедического вмешательства на позвоночнике.

## Обсуждение

В целом, применение ЭС у пациентов с БП открыло не только дополнительные возможности терапии в случае сопутствующей КК, но и позволило расширить наше понимание самого феномена камптокормии при БП.

В случае КК как формы первичной туловищной дистонии ЭС GPI показывает высокую эффективность, сравнимую с эффектом ЭС GPI при сегментарной и генерализованной торсионной дистонии [11, 16, 30, 32, 34, 50]. При КК, ассоциированной с БП, эффект ЭС GPI представляется спорным: в литературе описываются как положительные, так и отрицательные результаты, отражающие этиологическую неоднородность данного феномена (табл. 2) [11, 28, 38].

При использовании STN в качестве структуры-мишени для ЭС также были получены разнонаправленные результаты. В одних наблюдениях ЭС STN была эффективна как в отношении основных симптомов БП, так и КК, вызывая уменьшение угла тораколюмбального наклона [19, 35, 49]. В то же время, данные других авторов показывают неэффективность ЭС STN для коррекции КК [6, 11, 37, 44]. Столь различные результаты хронической ЭС STN предполагают наличие различных вариантов КК при БП. Существует мнение, что КК, нечувствительная к ЭС STN, является по своей природе дистонией пика дозы тораколюмбальных паравертебральных мышц. Также она может представлять собой леводопа-нечувствительную КК, обусловленную первично мышечными заболеваниями [49]. Положительный эффект ЭС STN на КК, даже при сохранении дооперационных доз леводопасодержащих средств, дает основание считать такой вариант КК дистонией периода выключения. В этом случае присутствие КК на фоне терапии может быть объяснено сохранением дефицита дофамина даже в on-периоде. Предполагается, что высокочастотная ЭС воздействует на патологическую нейрональную активность STN, ответственную за формирование дистонической позы. Даже в случае выраженных постуральных нарушений на фоне дегенеративных изменений позвоночника в ряде случаев может отмечаться положительная динамика за счет снижения выраженности ригидности и дистонии паравертебральных мышц [43].

Необходимо отметить, что общее число пациентов в приведенных исследованиях недостаточно, а описанные единичные случаи и небольшие серии пациентов вместе представляют клинически гетерогенную группу. В связи с этим выявление общих закономерностей действия ЭС на КК при БП затруднено.

Наши собственные наблюдения подтверждают важную прогностическую роль чувствительности КК к препаратам леводопы, а также неблагоприятное прогностическое значение сформировавшихся у пациентов фиксированных скелетных деформаций. Действительно, хороший ответ КК на дофаминергическую терапию, по данным исследований, выступает положительным предиктором эффективности ЭС STN. В случае его отсутствия в качестве альтернативного подхода для коррекции КК рассматривается ЭС GPI [11, 44].

Хирургические вмешательства при КК (в т.ч. ЭС) более эффективны у пациентов до развития необратимых изменений позвоночника, когда улучшение симптоматики становится невозможным в силу физических причин. При условии соответствия пациента стандартным критериям отбора (наличие инвалидизирующих моторных флуктуаций при оптимальной медикаментозной коррекции), ЭС следует применять до вмешательств на позвоночнике в качестве менее инвазивного и потенциально модифицирующего течение заболевания метода [15].

Проведение ортопедических вмешательств у пациентов, не удовлетворяющих критериям отбора для ЭС, должно быть тщательно взвешено.

## Список литературы

1. Голубев В.Л. Дистонические симптомы при паркинсонизме. Неврол. журн. 1996; 2: 37–41.
2. Нодель М.Р., Артемьев Д.В. Камптокормия при болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2004; 1: 19–26.
3. Нодель М.Р., Иллариошкин С.Н., Яхно Н.Н. Случаи дебюта первичного паркинсонизма с дистонии. Неврол. журн. 2010; 3: 18–25.
4. Abe K., Uchida Y., Notani M. Camptocormia in Parkinson's disease. Parkinsons Dis. 2010; 2010: 267–640.
5. Alterman R.L., Snyder B.J. Deep brain stimulation for torsion dystonia. Acta Neurochir. Suppl. 2007; 97 (Pt. 2): 191–199.
6. Azher S.N., Jankovic J. Camptocormia: pathogenesis, classification, and response to therapy. Neurology 2005; 65: 353–359.
7. Benatru I., Vaugoyeau M., Azulay J.P. Postural disorders in Parkinson's disease. Neurophysiol. Clin. 2008; 38: 459–465.
8. Bloch F., Houeto J.L., Tezenas du Montcel S. et al. Parkinson's disease with camptocormia. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2006; 11: 1223–1228.
9. Bonneville F., Bloch F., Kurys E. et al. Camptocormia and Parkinson's disease: MR imaging. Eur. Radiol. 2008; 18: 1710–1719.
10. Cannas A., Solla P., Floris G. et al. Reversible Pisa syndrome in patients with Parkinson's disease on dopaminergic therapy. J. Neurol. 2009; 256: 390–395.
11. Capelle H.H., Schrader C., Blahak C. et al. Deep brain stimulation for camptocormia in dystonia and Parkinson's disease. J. Neurol. 2011; 258: 96–103.
12. Coelln R., Raible A., Gasser T., Asmus F. Ultrasound-guided injection of the iliopsoas muscle with botulinum toxin in camptocormia. Mov. Disord. 2008; 23: 889–892.
13. Dietz V., Berger W., Horstman G. Posture in Parkinson's disease: impairment of reflexes and programming. Ann. Neurol. 1988; 24: 660–669.
14. Djaldetti R., Morsberg-Galili R., Sroka H. Camptocormia (bent spine) in patients with Parkinson's disease – characterization and possible pathogenesis of an unusual phenomenon. Mov. Disord. 1999; 14: 443–447.
15. Finsterer J., Strobl W. Presentation, etiology, diagnosis, and management of camptocormia. Eur. Neurol. 2010; 64: 1–8.
16. Fukaya C., Otaka T., Obuchi T. et al. Pallidal high-frequency deep brain stimulation for camptocormia: an experience of three cases. Acta Neurochir. Suppl. 2006; 99: 25–28.
17. Garcia-Rill E., Honna Y., Skinner R.D. Arousal mechanisms related to posture and locomotion: 1. Descending modulation. Prog. Brain Res. 2004; 143: 283–290.
18. Gdynia H.J., Sperfeld A.D., Unrath A. et al. Histopathological analysis of skeletal muscle in patients with Parkinson's disease and dropped 'head'/'bent spine' syndrome. Parkinsonism Relat. Disord. 2009; 15: 633–639.
19. Hellmann M.A., Djaldetti R., Israel Z., Melamed E. Effect of deep brain subthalamic stimulation on camptocormia and postural abnormalities in idiopathic Parkinson's disease. Mov. Disord. 2006; 11: 2008–2010.
20. Ho B., Prakash R., Morgan J.C., Sethi K.D. A case of levodopa-responsive camptocormia associated with advanced Parkinson's disease. Nat. Clin. Pract. Neurol. 2007; 9: 526–530.
21. Inzelberg R., Hattori N., Nisipeanu P. et al. Camptocormia, axial dystonia, and parkinsonism: phenotypic heterogeneity of a parkin mutation. Neurology 2003; 60: 1393–1394.
22. Jankovic J. Camptocormia, head drop and other bent spine syndromes: heterogeneous etiology and pathogenesis of Parkinsonian deformities. Mov. Disord. 2010; 25: 527.
23. Laroche M., Cintas P. Bent spine syndrome (camptocormia): a retrospective study of 63 patients. Joint Bone Spine. 2010; 77: 593–596.
24. Lenoir T., Guedj N., Boulu P. et al. Camptocormia: the bent spine syndrome, an update. Eur. Spine J. 2010; 8: 1229–1237.
25. Lepoutre A.-C., Devos D., Blanchard-Dauphin A. et al. A specific clinical pattern of camptocormia in Parkinson's disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2006; 77: 1229–1234.
26. Margraf N.G., Wrede A., Rohr A. et al. Camptocormia in idiopathic Parkinson's disease: a focal myopathy of the paravertebral muscles. Mov. Disord. 2010; 25: 542–551.
27. Melamed E., Djaldetti R. Camptocormia in Parkinson's disease. J. Neurol. 2006; 253 (Suppl. 7): 14–16.
28. Micheli F., Cersósimo M.G., Piedimonte F. Camptocormia in a patient with Parkinson disease: beneficial effects of pallidal deep brain stimulation. Case report. J. Neurosurg. 2005; 103: 1081–1083.
29. Moro E., Lozano A.M., Pollak P. et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. Mov. Disord. 2010; 25: 578–586.
30. Nandi D., Parkin S., Scott R. et al. Camptocormia treated with bilateral pallidal stimulation: case report. Neurosurg. Focus 2002; 12: ECP2.
31. Nieves A.V., Miyasaki J.M., Lang A.E. Acute onset dystonic camptocormia caused by lenticular lesions. Mov. Disord. 2001; 16: 177–180.
32. O'Riordan S., Paluzzi A., Liu X. et al. Camptocormia – response to bilateral globus pallidus interna stimulation in three patients. Mov. Disord. 2009; 24 (Suppl. 1): 489.
33. Peek A.C., Quinn N., Casey A.T., Etherington G. Thoracolumbar spinal fixation for camptocormia in Parkinson's disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2009; 80: 1275–1278.
34. Sakas D.E., Panourias I.G., Stavrinou L.C. et al. Restoration of erect posture in idiopathic camptocormia by electrical stimulation of the globus pallidus internus. J. Neurosurg. 2010; 113: 1246–1250.

35. Sako W., Nishio M., Maruo T. *et al.* Subthalamic nucleus deep brain stimulation for camptocormia associated with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009; 24: 1076–1079.
36. de Sèze M.P., Creuzé A., de Sèze M., Mazaux J.M. An orthosis and physiotherapy programme for camptocormia: a prospective case study. *J. Rehabil. Med.* 2008; 40: 761–765.
37. Schäbitz W.R., Glatz K., Schuhan C. *et al.* Severe forward flexion of the trunk in Parkinson's disease: focal myopathy of the paraspinal muscles mimicking camptocormia. *Mov. Disord.* 2003; 18: 408–414.
38. Stawek J., Derejks M., Lass P. Camptocormia as a form of dystonia in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2003; 10: 107–108.
39. Spuler S., Krug H., Klein C. *et al.* Myopathy causing camptocormia in idiopathic Parkinson's disease: a multidisciplinary approach. *Mov. Disord.* 2010; 25: 552–559.
40. Suzuki M., Hirai T., Ito Y. *et al.* Pramipexole-induced antecollis in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 2008; 264: 195–197.
41. Tiple D., Fabbrini G., Colosimo C. *et al.* Camptocormia in Parkinson disease: an epidemiological and clinical study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009; 80: 145–148.
42. Tolosa E., Compta Y. Dystonia in Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2006; 253(Suppl.): 7–13.
43. Umemura A., Oka Y., Ohkita K. *et al.* Effect of subthalamic deep brain stimulation on postural abnormality in Parkinson disease. *J. Neurosurg.* 2010; 112: 1283–1288.
44. Upadhyaya C.D., Starr P.A., Mummaneni P.V. Spinal deformity and Parkinson disease: a treatment algorithm. *Neurosurg. Focus.* 2010; 28: E5.
45. Uzawa A., Mori M., Kojima S. *et al.* Dopamine agonist-induced antecollis in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009; 24: 2408–2411.
46. Voges J., Koulousakis A., Sturm V. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Acta Neurochir. Suppl.* 2007; 97 (Pt 2): 171–184.
47. Wadia P.M., Tan G., Munhoz R.P. *et al.* Surgical correction of a kyphosis in patients with camptocormia due to Parkinson's disease: a retrospective evaluation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2010; 2: 364–368.
48. Wunderlich S., Csoti I., Reiners K. *et al.* Camptocormia in Parkinson's disease mimicked by focal myositis of the paraspinal muscles. *Mov. Disord.* 2002; 17: 598–600.
49. Yamada K., Goto S., Matsuzaki K. *et al.* Alleviation of camptocormia by bilateral subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2006; 12: 372–375.
50. Zittel S., Moll C.K., Hamel W. *et al.* Successful GPi deep brain stimulation in a patient with adult onset primary axial dystonia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009; 80: 811–812.

## Camptocormia in Parkinson's disease: clinical and pathogenetic features

A.A. Gamaleya, N.V. Fedorova, A.A. Tomskiy, V.A. Shabalov, E.V. Bril, M.E. Belgusheva, O.A. Orehova

*Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Center for Extrapyramidal Disorders;  
N.N. Burdenko Institute of Neurosurgery, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)*

**Key words:** camptocormia, Parkinson's disease, deep brain stimulation

Camptocormia (CC), an abnormal posture with involuntary forward flexion of the trunk, occurs in many neurological disorders, most frequent among which is Parkinson's disease (PD). Axial segmental dystonia and/or focal myopathy of paravertebral muscles are considered to be possible causes of CC in PD, but exact mechanisms remain unclear. CC is a highly disabling condition leading to dependency in daily living and gait problems. Treatment of CC in PD include adjustment of antiparkinsonian medication, injections of botulinum toxin and orthopedical interventions; however, the results are mainly disappointing. Some authors report the efficacy of deep brain stimulation (DBS) for CC in PD. We describe four patients with PD and CC who underwent implantation of DBS systems bilaterally into subthalamic nucleus (STN) or globus pallidus internus (GPI).

In two cases of DBS STN, marked alleviation of bradykinesia, rigidity, and motor fluctuations were noticed. In only one patient with L-dopa responsive CC, we observed significant reduction of trunk flexion, and in the other patient the favorable effect was limited due to the fixed skeletal deformity. In two cases of DBS GPI, parkinsonian state improved moderately without changes in CC severity. Thus, the benefit of DBS STN or GPI for CC associated with PD remains indefinite. Our observations confirm an important predictive role in operation outcome of such factors as the sensitivity of CC to L-dopa and the presence of degenerative spinal disease. Better understanding of CC pathogenesis and studies on larger cohorts of patients are necessary to elaborate an appropriate treatment algorithm.

**Контактный адрес:** Гамалея Анна Александровна – врач-невролог группы функциональной нейрохирургии ФГБУ «Институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» РАМН. 125047 Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., д. 16. Тел.: +7 (499) 972-86-56; e-mail: agamaleya@mail.ru;

Федорова Н.В. – проф. каф. неврологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ;

Томский А.А. – науч. сотр. группы функциональной нейрохирургии ФГБУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» РАМН;

Шабалов В.А. – гл. науч. сотр., рук. группы функциональной нейрохирургии ФГБУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» РАМН;

Бриль Е.В. – асс. каф. неврологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ;

Бельгушева М.Э. – асп. каф. неврологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ;

Орехова О.А. – асп. каф. неврологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ.

# Синдром Гийена–Барре: особенности восстановления демиелинизирующих и аксональных форм

Д.А. Гришина, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

*Проведено обследование 74 пациентов, перенесших синдром Гийена-Барре (СГБ) с выраженным нарушением двигательных функций от 3 месяцев до 36 лет назад. Средний срок наблюдения составил 2,3 года. Острую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию (ОВДП) перенесли 58 чел., остальные 16 пациентов – аксональные формы СГБ. Установлено, что в структуре остаточного неврологического дефицита у больных с ОВДП на всех этапах восстановительного (катамнез <1 года) и отдаленного (>1 года) периодов преобладают чувствительные нарушения и болевой синдром. Подавляющее большинство больных с ОВДП (90%) начинают ходить с поддержкой спустя месяц от начала заболевания, в единичных случаях (3%) – через полгода. При аксональных формах пациенты встают на ноги лишь спустя 6 месяцев (88%) и позднее (12% пациентов – до 12 месяцев). Через год от начала заболевания все пациенты с ОВДП ходят самостоятельно и большинство приступает к прежней работе. В эти же сроки каждый третий больной с аксональной формой ограничен в самообслуживании. Таким образом, подтверждено суждение о СГБ как о заболевании с благоприятным прогнозом: даже в тяжелых случаях у подавляющего числа пациентов к полугоду отмечается восстановление ходьбы вне зависимости от аксональной или демиелинизирующей формы заболевания. Аксональные формы отличаются от ОВДП более медленным темпом восстановления и большей степенью выраженности остаточных явлений, что снижает показатели качества жизни больных.*

**Ключевые слова:** синдром Гийена-Барре, сроки восстановления, остаточные явления, катамнез, качество жизни

**С**индром Гийена-Барре – острая воспалительная полирадикулоневропатия, развивающаяся вследствие аутоиммунной атаки против миелиновой оболочки и/или аксонов периферических нервов. Клиническая картина характеризуется вялыми парезами конечностей, гипо- или арефлексией, нарушением поверхностных и глубоких видов чувствительности по полиневротическому типу, а также нейропатическим болевым синдромом. Чаще всего (до 80% случаев) СГБ представлен острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатией, реже (в 10–20% случаев) аксональными формами – острой моторной и моторно-сенсорной аксональными невропатиями (ОМАН, ОМСАН). Другие формы встречаются крайне редко (до 5% случаев) [4, 7]. У трети пациентов с СГБ развивается тяжелая степень заболевания, для которой характерны грубые двигательные нарушения вплоть до невозможности передвижения и самообслуживания (4-я стадия по Североамериканской шкале тяжести двигательного дефицита – САШ), а у каждого 4–5-го больного патологический процесс затрагивает аксиальную и бульбарную мускулатуру с развитием дыхательной недостаточности и нарушениями глотания, что требует проведения всего комплекса реанимационных мероприятий, включая искусственную вентиляцию легких (5-я стадия по САШ) (табл. 1) [4, 8, 10, 22].

Учитывая, что СГБ является одной из самых частых причин острых вялых тетрапарезов у лиц, как правило, трудоспособного возраста, изучение особенностей восстановления при разных формах СГБ, несомненно, является актуальной задачей [5, 6, 9]. В большинстве случаев исход при СГБ благоприятный. Однако, по данным многочисленных исследований, остаточный двигательный дефицит разной

таблица 1: Североамериканская шкала тяжести двигательного дефицита при СГБ (Hughes, 2010).

0 стадия	норма
I стадия	минимальные остаточные явления
II стадия	способность проходить 10 м и более без поддержки/опоры
III стадия	способность проходить 10 м и более с поддержкой/опорой
IV стадия	невозможность проходить 10 м и более с поддержкой/опорой; прикованность к постели или инвалидному креслу
V стадия	необходимость проведения ИВЛ

степени выраженности может наблюдаться в 20–40% случаев, остаточные чувствительные нарушения и нейропатический болевой синдром – у 40–65% пациентов [4, 11, 16].

Динамика восстановления нарушенных в результате перенесенного СГБ функций описана в литературе [15, 25], но в основном – при ОВДП. Работы об особенностях восстановления аксональных форм единичны, а результаты их неоднозначны, что, вероятно, связано с низкой заболеваемостью ОМАН/ОМСАН в западных странах (до 3–7%). Так, в одном крупном мультицентровом исследовании, проведенном в 11-ти европейских странах и включавшем 369 пациентов с СГБ, аксональные формы были выявлены лишь в 3% случаев. Авторами было отмечено, что только 10% больных с ОМАН/ОМСАН и 17% с ОВДП не могли передвигаться спустя год. При этом достоверных различий темпа восстановления пациентов с разными формами СГБ выявлено не было [18]. Как показал опыт китайских ученых, у 29 (90%) из 32 детей с ОМАН (средний возраст –

10 лет) ходьба с поддержкой или опорой становится возможной в среднем на 31-й день заболевания [21], при этом исходная тяжесть состояния этих больных соответствовала в двух третях случаев (66%) 4-й стадии по САШ, в каждом пятом случае (22%) – 5-й стадии по САШ. Японские исследователи в ходе сравнительного анализа пациентов с СГБ показали, что больные, перенесшие ОМАН/ОМСАН (в половине случаев тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести), отличаются более медленным восстановлением, чем при ОВДП, но в большинстве своем восстанавливаются до 3-й стадии по САШ в течение первого года от развития заболевания и лишь в единичных случаях – в течение 5 лет [20]. Следует отметить, что отечественных публикаций, посвященных особенностям восстановления различных форм СГБ, в доступной нам литературе не встретилось.

На современном этапе развития медицины большое внимание уделяется такой важной составляющей, как качество жизни пациентов, которое основано на субъективном восприятии человеком своего физического, психологического, эмоционального и социального функционирования в соответствии с его личными целями, ожиданиями, стандартами и интересами [1]. Этот интегральный показатель изучается во всех областях клинической медицины, в т.ч. и в неврологии. Рядом зарубежных авторов было показано существенное негативное влияние СГБ на большинство составляющих качества жизни пациентов [12–14, 17]. Между тем, изучение качества жизни и социальной активности больных, перенесших разные формы СГБ, в нашей стране также до сих пор не проводилось, как не проводилась в мире и оценка влияния различных форм заболевания на качество жизни и повседневную жизненную активность пациентов.

**Целью** настоящего исследования явился анализ структуры остаточного неврологического дефицита, качества жизни и особенностей динамики восстановления у пациентов с СГБ, перенесших ОВДП и аксональные формы (ОМАН/ОМСАН) на разных сроках давности заболевания.

## Пациенты и методы

Для проведения настоящей работы были разработаны критерии включения и исключения больных из настоящего исследования.

**Критерии включения:** возраст от 15 до 75 лет, проживающие в Москве и Московской области, проходившие лечение в ФБГУ «НЦН» РАМН с диагнозом СГБ, установленным согласно критериям ВОЗ [4]; перенесшие ОВДП или ОМАН/ОМСАН (согласно критериям R. Hadden, 1998 [19]); с давностью заболевания от 3 месяцев и более, подписавших информированное согласие на проведение исследования.

**Критерии исключения:** наличие хронической соматической патологии в стадии декомпенсации на момент исследования, редкие формы СГБ (синдром Миллера–Фишера, фаринго-цervико-брахиальная форма и др.).

Всего было обследовано 74 пациента – 36 женщин и 38 мужчин в возрасте от 16 до 75 лет (Me=47 [32; 57]), перенесших различные формы СГБ среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой степени от 3 месяцев до 36 лет назад (Me=2,3 года [10 мес; 5,4 лет]).

В зависимости от формы заболевания пациенты были разделены на две группы. В I группу вошли 57 пациентов (77%), перенесших ОВДП разной степени тяжести; II группу составили 16 чел. (21%), перенесших аксональные формы СГБ (ОМАН или ОМСАН).

Среди пациентов II группы преобладали мужчины (63%), тогда как в I группе оказалось равное количество женщин и мужчин. По остальным критериям – возраст пациентов на момент включения в исследование, срок давности заболевания, тяжесть состояния в остром периоде – группы были сопоставимы.

Кроме того, пациенты обеих групп были разделены на подгруппы с учетом срока давности заболевания: перенесшие ОВДП или ОМАН/ОМСАН от 3 до 6 месяцев назад (11 и 6 чел.), один год назад (8 и 2), до 3 лет назад (16 и 2), до 5 лет назад (10 и 3) и более 5 лет назад (13 и 3) соответственно.

Всем включенным в исследование пациентам был проведен неврологический осмотр с анализом состояния двигательной, рефлекторной и чувствительной сфер, в т.ч. с оценкой по общепринятым международным шкалам: Neuropathy Impairment Score (NIS), САШ (табл. 1), шкале Expanded MRS sum score (MRS SS) [7, 22]. Выраженность остаточного болевого синдрома оценивалась самим пациентом по Визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) [7].

Исследование качества жизни проводилось посредством оценки заполнения пациентами международных опросников SF-36 и NJ-29 [12–14]. Анализ результатов осуществлен в «Международном центре исследования качества жизни» (Санкт-Петербург). Степень инвалидизации оценивалась по шкале INCAT, Overall Disability Sum Score [7].

Ретроспективно были изучены выписки из историй болезни пациентов с уточнением тяжести и формы заболевания, особенностей течения периода восстановления до 3-й стадии по САШ.

Общая клиническая характеристика включенных пациентов представлена в табл. 2.

Математическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений ( $M \pm SD$ ), абсолютных и относительных значений (%), для признаков с отличными от нормального распределения – в виде медиан (Me) и верхнего и нижнего квартилей (LQ,

таблица 2: Клинико-anamnestические данные пациентов.

Характеристика пациентов	I группа (ОВДП)	II группа (ОМАН/ОМСАН)
Число пациентов (%)	58 (77)	16 (21)
Женщины, число пациентов (%)	30 (52)	6 (37)
Мужчины, число пациентов (%)	28 (48)	10 (63)
Возраст на момент включения в исследование, лет (Me [LQ; UQ])	46,5 [34; 55]	51 [31,5; 60,5]
Срок давности заболевания, лет (Me [LQ; UQ])	2,4 [1; 5,4]	1,8 [0,5; 5,2]
Тяжесть заболевания в остром периоде по САШ (Me [LQ; UQ])	4 [3; 4]	4 [4; 4,5]

UQ). Для характеристики распределения использовались тесты Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Коэффициенты корреляции между качественными признаками оценивались методом Спирмена. При сравнении показателей в группах использовали непарный t-критерий Стьюдента или его непарметрический аналог – критерий Манна-Уитни. Анализ частот признака проводился с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Все тесты были двусторонними, различия считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты

**Остаточный неврологический дефицит у пациентов, перенесших ОВДП и аксональные формы СГБ, с учетом срока давности заболевания.** В структуре остаточного неврологического дефицита у большинства пациентов I группы в разные сроки давности заболевания преобладали расстройства чувствительности (болевого и вибрационной) и нейропатический болевой синдром (рис. 1). Доля больных с остаточным двигательным дефицитом в I группе составила 33% (n=19), при этом почти половина из них (43%) перенесли СГБ менее 1 года назад.

Напротив, у пациентов II группы на разных сроках давности заболевания выявлялись преимущественно остаточные двигательные нарушения (рис. 2). Следует отметить, что у всех 16 больных, перенесших ОМАН/ОМСАН, на всех этапах восстановительного и отдаленного периодов регистрировался остаточный парез, у большинства – выраженной степени, со снижением мышечной силы до <3 баллов (n=13, 81%). Гипотрофии мышц, в наибольшей степени выраженные в голенях и стопах, а также нарушение ходьбы, достоверно чаще отмечались у пациентов этой же груп-

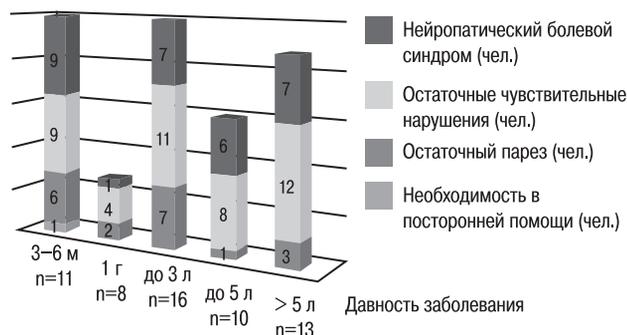


рис. 1: Структура остаточного неврологического дефицита у пациентов с ОВДП (n=58) в зависимости от срока давности заболевания.

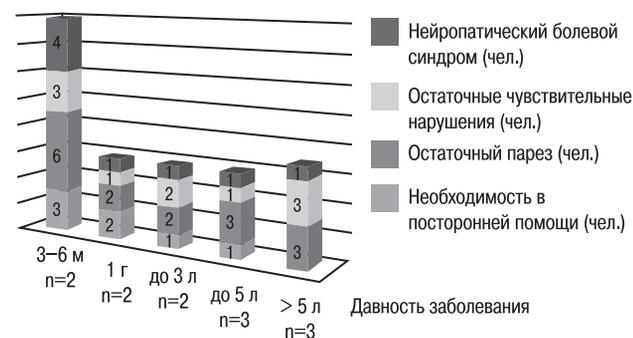


рис. 2: Структура остаточного неврологического дефицита у пациентов с аксональными формами болезни (n=16) в зависимости от срока давности заболевания.

таблица 3: Сравнительный анализ степени выраженности остаточного неврологического дефицита и инвалидизации пациентов, перенесших разные формы СГБ, с учетом срока давности заболевания (Ме [LQ; UQ]).

Шкалы	Группа I (n=58)					Группа II (n=16)				
	3-6 мес n=11	1 год n=8	до 3 лет n=16	до 5 лет n=10	>5 лет n=13	3-6 мес n=6	1 год n=2	до 3 лет n=2	до 5 лет n=3	>5 лет n=3
ВАШ (норма 0)	1 [1; 2]	0 [0; 0]	0 [0; 1,5]	1 [0; 5]	2 [0; 5]	2,5 [0; 5]	0,5 [0; 1]	0,5 [0; 1]	0 [0; 2]	0 [0; 7]
NIS (норма 0)	22 [4; 34]	11,5 [4; 18]	14 [3; 23]	9 [7; 18]	16 [10; 22]	43,5 [26; 48]	112* [72; 152]	61* [59; 63]	57* [12; 85]	40* [40; 62]
САШ (норма 0)	1 [0; 1]	0 [0; 0,5]	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	2* [2; 2]	2* [2; 2]	2* [2; 2]	2* [1; 2]	2* [1; 2]
MRS SS (норма 80)	78 [70; 80]	80 [78; 80]	80 [78; 80]	80 [80; 80]	80 [80; 80]	64* [60; 68]	34* [12; 56]	65* [62; 68]	58* [54; 78]	72* [66; 74]
INCAT (норма 0)	0 [0; 1]	0 [0; 0,5]	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	3,5* [2; 6]	6* [5; 7]	4,5* [4; 5]	3* [1; 5]	2,5* [1,5; 3]

Примечание: \* –  $p < 0,05$

пы по сравнению с больными, перенесшими ОВДП ( $p < 0,01$ ). При этом остаточные чувствительные нарушения регистрировались не во всех случаях: отсутствовали при ОМАН (n=6), что обусловлено особенностями патофизиологии данной формы СГБ.

При сравнительном анализе степени выраженности резидуального неврологического дефицита по шкалам NIS, САШ и MRS SS установлено, что пациенты II группы в разные сроки давности заболевания имеют достоверно более высокие баллы по сравнению с больными I группы (табл. 3).

таблица 4: Показатели качества жизни пациентов в зависимости от перенесенной формы СГБ (баллы, M±SD).

Шкалы	Группа I (n=58, M±SD)	Группа II (n=16, M±SD)
<b>Опросник SF-36</b>		
Физическое функционирование	76,5±24,8	44,4±31,2*
Роль физическое функционирование	67,4±42,6	34,4±39,7*
Боль	74,1±24,3	62,6±28,0
Общее здоровье	61,9±21,2	57,4±21,6
Жизнеспособность	65,2±19,9	62,5±18,5
Социальное функционирование	83,7±20,1	76,6±25,4
Роль эмоциональное функционирование	63,3±41,4	70,8±38,2
Психическое здоровье	69,4±18,9	69,5±17,6
<b>Опросник NJ-29</b>		
Подвижность	81,2±24,2	53,1±30,9*
Самообслуживание	91,5±14,6	77,1±21,0*
Эмоциональное функционирование	75,7±16,7	80,4±13,8
Когнитивное функционирование	77,6±25,8	81,9±22,6
Боль	78,0±23,5	76,4±25,6
Слабость	63,7±20,8	57,8±17,9
Социальное функционирование	87,7±22,4	82,8±24,5

Примечание: \* –  $p < 0,05$

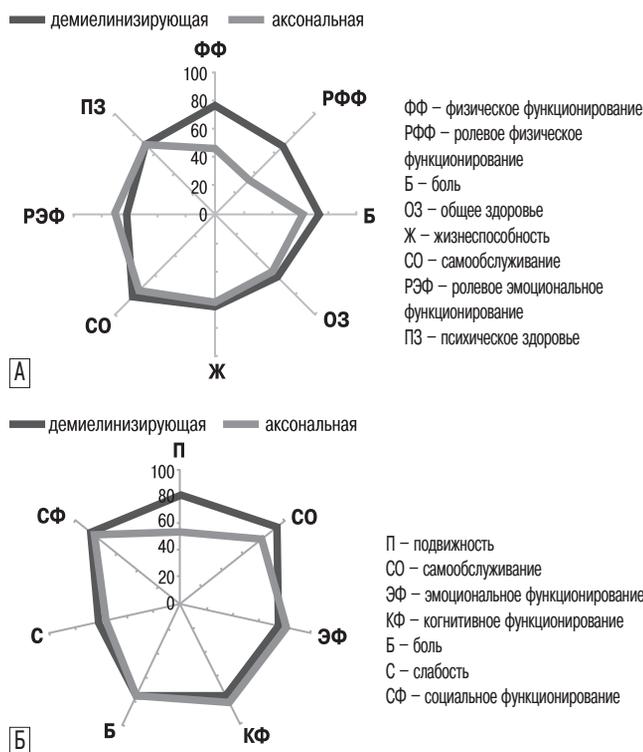


рис. 3: Профили показателей качества жизни у пациентов в зависимости от формы заболевания.

А – по данным опросника SF-36; Б – по данным опросника NJ-29.

Таким образом, при аксональных формах СГБ на всех этапах восстановительного и отдаленного периодов резидуальная неврологическая симптоматика и, прежде всего, двигательные нарушения, отличаются стойкостью и большей степенью выраженности по сравнению с ОВДП.

**Качество жизни пациентов, перенесших СГБ.** При сравнительном анализе показателей качества жизни у пациентов I и II групп также были найдены статистически достоверные различия для шкал «физическое функционирование» и «ролевое физическое функционирование» опросника SF-36 и для шкал «подвижность» и «самообслуживание» опросника NJ-29 (табл. 4).

В группе больных, перенесших ОВДП, показатели по этим шкалам оказались достоверно выше, чем во II группе (рис. 3).

При сравнительном анализе результатов по шкале инвалидизации INCAT у пациентов I и II групп вновь была выявлена значимая разница: больные, перенесшие ОМАН/ОМСАН, имели достоверно меньший балл по сравнению с ОВДП (табл. 3), т.е. в большей степени были ограничены в повседневной активности и менее социально адаптированы. Только 8 чел. из общей выборки (11%) на момент осмотра имели по этой шкале  $\geq 3$  баллов в руках и/или ногах и нуждались в той или иной посторонней помощи; при этом у более чем половины из них (62%, n=5) срок давности заболевания составил менее 1 года, подавляющее большинство (88%, n=7) перенесли аксональные формы СГБ (p<0,01).

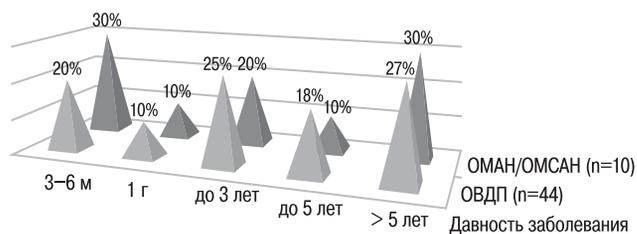


рис. 4: Доля пациентов, перенесших ОВДП или аксональные формы и имеющих остаточные чувствительные нарушения при разном сроке давности заболевания (%).

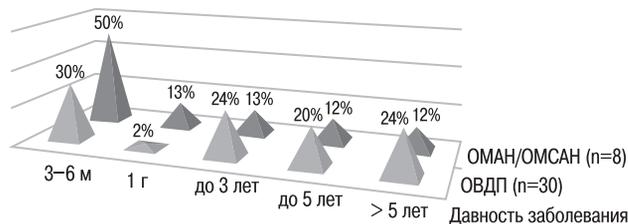


рис. 5: Доля пациентов, перенесших ОВДП или аксональные формы и имеющих резидуальный нейропатический болевой синдром при разном сроке давности заболевания (%).

**Сравнительный анализ степени выраженности остаточных неврологических нарушений в зависимости от срока давности заболевания и перенесенной формы.** В ходе исследования было выявлено, что число больных с чувствительными нарушениями и болевым синдромом в обеих группах существенно уменьшается к концу первого года от начала заболевания и сохраняется примерно на одном уровне в течение последующих 5 лет (рис. 4, 5). При этом следует отметить, что доля пациентов с чувствительными нарушениями и болевым синдромом, перенесших как ОВДП, так и аксональные формы, в подгруппе с давностью заболевания свыше 5 лет оказалась больше по сравнению с подгруппой больных, давность заболевания у которых составила от 1 до 5 лет. Этот факт потребовал объяснения, в связи с чем нами было проведено сравнение в подгруппах исходной выраженности чувствительных нарушений в остром периоде СГБ. Оказалось, что сумма баллов нарушений всех видов чувствительности по шкале NIS в подгруппе больных с катамнезом более 5 лет (Me 8 баллов [6; 12] для группы I и 5 баллов [4; 9] для группы II) статистически не отличалась от таковой в подгруппе с катамнезом менее 5 лет (Me 8 баллов [4; 10] для группы I и 4 балла [2; 9] для группы II) (p>0,05). Таким образом, исходная тяжесть чувствительных нарушений в остром периоде в подгруппах больных с катамнезом менее и более 5 лет была одинаковой. Это дает основания считать, что причиной нарастания выраженности сенсорных расстройств и болевого нейропатического синдрома у пациентов, перенесших СГБ более 5 лет назад, является не данное заболевание, а присоединение сопутствующих патологий. Очевидно, что пациенты с катамнезом заболевания более 5 лет, на момент осмотра были старше (54 года [42; 62]) по сравнению с пациентами с катамнезом 1–5 лет (46 лет [32; 57]) (p>0,05), что вполне объясняет возможность присоединения с течением времени таких заболеваний, как остеохондроз позвоночника (80% случаев), диабетическая полинейропатия (n=5), а также токсические полинейропатии, связанные с приемом алкоголя (n=4), лекарственных препаратов (n=1 – длительный,

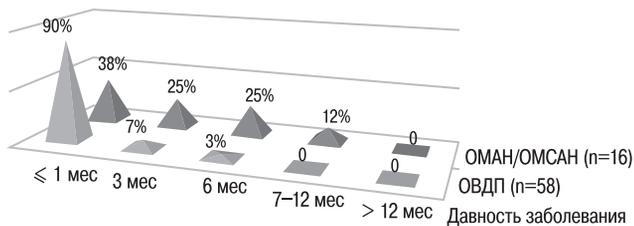


рис. 6: Число больных, восстановившихся до 3-й стадии по САШ в течение 1 года от начала заболевания в группах I (ОВДП) и II (ОМАН/ОМСАН) (%).

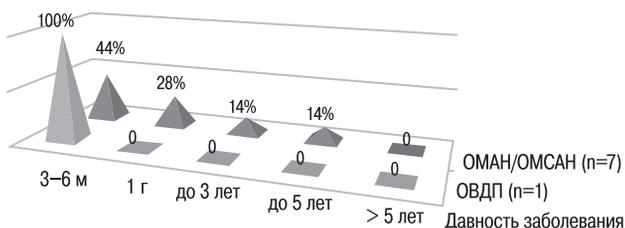


рис. 7: Число больных, перенесших ОВДП или аксональные формы и нуждающихся в посторонней помощи при разном сроке давности заболевания (%).

более 5 лет, прием аторвастатина) и др. В 20% случаев по анамнестическим сведениям причина нами не была установлена.

Особого внимания заслуживает оценка остаточных двигательных нарушений, играющих ведущую роль в социальной дезадаптации и инвалидизации пациентов, перенесших СГБ. При сравнительном анализе оказалось, что восстановление подавляющего большинства пациентов I группы до 3-й стадии по САШ происходит в течение первого месяца (90%, n=52). Лишь 3% больных (n=2), перенесших ОВДП, смогли пройти 10 м с опорой только к 6 месяцам от начала заболевания (рис. 6). Спустя год от начала заболевания, ни один пациент с ОВДП при ходьбе не нуждался в дополнительной опоре или посторонней помощи. При этом у пациентов II группы восстановление локомоторных функций происходило значительно медленнее: восстановление до 3-й стадии по САШ продолжительностью свыше 30 суток встречалось достоверно чаще по сравнению с ОВДП (p<0,01). При этом большинство пациентов с ОМАН/ОМСАН (88%) могли пройти с опорой расстояние 10 м и более к 6 месяцам от начала заболевания. Только у 2 из 16 (12%) пациентов II группы восстановление ходьбы происходило более полугодом: соответственно к 9 и 12 месяцам заболевания. В эти же сроки двигательные нарушения в I группе, как правило, уже соответствуют стадиям по САШ 0 и 1, и пациенты чаще всего приступают к своим профессиональным обязанностям.

Анализ восстановления самообслуживания показал, что, спустя год, треть больных II группы нуждаются в посторонней помощи (≥3 баллов по шкале инвалидизации INCAT), а спустя 2 года – каждый шестой. Между тем, у пациентов, перенесших ОВДП, необходимость в посторонней помощи сохраняется в течение первых 3 месяцев лишь в единичных случаях и, как правило, полностью исчезает к 6 месяцам от начала заболевания (рис. 7).

Таким образом, как и предполагалось, аксональные формы СГБ отличаются замедленным темпом восстановления

таблица 5: Показатели качества жизни пациентов в зависимости от перенесенной формы СГБ (баллы, M±SD).

шкалы	Острый период (период максимальной выраженности неврологических симптомов – третья неделя заболевания)				
	САШ (норма 0)	% ЖЕЛ от ДЖЕЛ	NIS (норма 0)	MRS SS (норма 80)	INCAT (норма 0)
Пациентка Е. ОВДП	4	48	159,5	20	10
Пациент З. ОМСАН	4	105,3	157,5	20	10
При осмотре (катамнез > 5 лет)					
Пациентка Е. ОВДП	0	–	18	80	0
Пациент З. ОМСАН	2	–	85	58	5

двигательных нарушений, однако передвижение с опорой у большинства больных с тяжелыми формами ОМАН/ОМСАН все-таки становится возможным уже к полугоду от начала заболевания.

*Клинические примеры восстановления при ОВДП и ОМСАН.*  
Приводим два клинических примера, наглядно демонстрирующих особенности восстановления при ОВДП и ОМСАН.

Пациентка Е., 55 лет, перенесла ОВДП тяжелой степени в 2003 г. в возрасте 49 лет. При осмотре на сроке в 5,5 лет жалуются на повышенную утомляемость при нагрузке и онемение стоп. Из анамнеза известно, что заболевание прогрессировало быстро: глубокий вялый тетрапарез развился на фоне переохлаждения уже в течение первой недели заболевания. В остром периоде состояние пациентки на пике заболевания соответствовало 4-й стадии по САШ (табл. 5). При этом течение заболевания было довольно благоприятным. Период плато наступил еще до начала терапии, продолжительность его составила примерно 5 дней. Пациентке было своевременно, на 9 день заболевания, проведено патогенетическое лечение: курс программного плазмафереза № 3 (суммарный объем удаленной плазмы составил 5,8 л из расчета 90 мл/кг массы тела). Терапия была эффективна: постепенно стала регрессировать неврологическая симптоматика с восстановлением до 3-й стадии по САШ в течение 3 недель. При осмотре на шестом году от начала заболевания в неврологическом статусе выявляются достаточная мышечная сила, отсутствие стилорадиального и ахиллова рефлексов, болевая и вибрационная гипостезия стоп. Пациентка полностью вернулась к прежнему роду деятельности (детский логопед).

Пациент З., 54 лет, перенес ОМСАН тяжелой степени в 2003 г. в возрасте 48 лет (табл. 5). При осмотре на сроке 5 лет и 8 месяцев жалуются на слабость в руках и ногах, повышенную утомляемость, нарушение ходьбы, онемение кистей и стоп, а также боли в ногах с выраженностью по ВАШ 2 балла. Из анамнеза известно, что глубокий вялый тетрапарез в данном случае развился уже в течение первых двух дней заболевания. Развитию неврологического дефицита предшествовала диарея. В остром периоде на пике заболевания состояние пациента соответствовало 4-й стадии по САШ. Продолжительность периода плато состави-

ла примерно 3 недели. Пациенту своевременно, на 10 день от начала заболевания, было проведено патогенетическое лечение: курс программного плазмафереза № 4 (суммарный объем удаленной плазмы – 12,5 л из расчета 140 мл/кг массы тела). Эффект терапии выразился в прекращении нарастания симптомов, однако период стабилизации состояния был длительным (3 недели), а неврологическая симптоматика регрессировала крайне медленно: восстановление до 3-й стадии по САШ отмечено только к 3 месяцам от начала заболевания. При осмотре на шестом году от начала заболевания в неврологическом статусе выявляются остаточный парез в кистях и стопах глубиной 3 балла (2-я стадия по САШ), гипотрофии мышц кистей, голеней и стоп, сухожильная арефлексия, болевая и вибрационная гипостезия кистей и стоп. Пациент имеет группу инвалидности, поменял род деятельности вследствие заболевания (ранее работал слесарем на заводе, в настоящее время – дежурный по подъезду) и до сих пор нуждается в незначительной посторонней помощи.

Таким образом, у представленных пациентов, перенесших разные формы СГБ, исходно сопоставимых по возрасту и по тяжести состояния в остром периоде, с одинаковым сроком давности заболевания, отмечена разная степень восстановления: больная с ОВДП уже к концу первого месяца от начала заболевания смогла пройти с опорой более 10 м с последующим полным восстановлением двигательных нарушений, что способствовало быстрому возвращению в профессию. В то же время у пациента с ОМСАН отмечались замедленное восстановление локомоторных функций (период восстановления до 3-й стадии САШ составил 3 месяца), стойкий выраженный резидуальный двигательный дефицит и инвалидизация, вынудившие больного кардинально сменить род деятельности.

## Обсуждение

Нами установлено, что двигательные нарушения разной степени выраженности в отдаленном периоде аксональных и демиелинизирующих форм СГБ (с давностью заболевания более 1 года) сохраняются в 40% случаев. Этот достаточно высокий показатель обусловлен выборкой пациентов – в исследовании были включены только больные, у которых в остром периоде наблюдались нарушения двигательных функций, соответствующие 3-й, 4-й и 5-й стадиям по САШ. Несмотря на это, выраженный стойкий остаточный двигательный дефицит регистрировался лишь у каждого пятого больного (18%, n=9) с давностью заболевания более 1 года; при этом только в 6% случаев (n=3) в эти сроки сохранялась необходимость в незначительной посторонней помощи. Данные, впервые полученные нами при анализе остаточного неврологического дефицита у москвичей, перенесших СГБ, полностью согласуются с результатами голландских и немецких ученых, исследовавших пациентов с тяжелыми формами заболевания [23, 24].

В настоящей работе полностью подтверждены данные о худшем восстановлении пациентов с аксональными формами СГБ по сравнению с ОВДП [4, 20, 22, 25]. Вместе с тем, установлено, что, несмотря на замедленный темп восстановления до 3-й стадии САШ, большинство пациентов с ОМАН/ОМСАН могут пройти 10 м и более уже к 6 месяцам от начала заболевания, и лишь в 12% случаев восстановление ходьбы затягивается до 1 года. Наше исследование впервые демонстрирует особенности восстановления тяжелых форм ОМАН/ОМСАН у европейцев (этим фор-

мам наибольшее внимание уделяется учеными из стран Востока, где представленность аксональных форм среди всех случаев СГБ достигает 65%). В отличие от данных А. Hiraga и соавт. [20], описавших длительное сохранение обездвиженности у 5% пациентов с ОМАН/ОМСАН, подобных случаев в нашем исследовании за аналогичный отрезок времени не отмечено.

Известно, что в основе раннего восстановления нарушенных функций при остром иммуноопосредованном аксональном повреждении лежит ранний регресс нарушения проведения возбуждения в перехватах Ранвье двигательных нервов («функционально» обратимые блоки проведения) и/или коллатеральный спрутинг сохранных аксонов [2, 26]. При этом возникает вопрос: почему во всех случаях при аксональных формах полного восстановления не происходит и, как правило, у подавляющего большинства таких больных длительно сохраняется той или иной степени выраженности неврологический дефицит? По мнению большинства исследователей, дегенерация аксонов периферических нервов вследствие валлеровского перерождения является ведущей морфологической основой остаточных двигательных нарушений, а степень ее выраженности и состоятельность процессов реиннервации определяют дальнейший исход заболевания. Однако А. Hiraga и соавт. [20] утверждают, что при аксональных формах не всегда развивается дегенерация аксонов, что определяет редкие случаи достаточно хорошего и быстрого восстановления, подтвержденного результатами клинического и нейрофизиологического обследования. Патофизиологической основой такого благоприятного течения аксональных форм СГБ авторы считают обратимые блоки, повреждение только терминалей с последующим эффективным спрутингом. В нашем исследовании не было ни одного подобного больного.

В отличие от аксональных форм восстановление при ОВДП осуществляется за счет ремиелинизации с формированием новых перехватов Ранвье. Полноценность восстановления при этом определяется, прежде всего, эффективностью работы вновь образованных перехватов, достаточной степенью реорганизации мембраны аксона в данном месте с образованием необходимого для генерации возбуждения количества натриевых каналов [3]. В большинстве случаев восстановительные процессы при ОВДП состоятельны и обеспечивают хорошее восстановление. Однако в 10–20% случаев при тяжелом течении заболевания возможно развитие вторичного аксонального повреждения, которое в свою очередь и обуславливает сохранение стойкого выраженного остаточного дефицита при ОВДП. В нашем исследовании только 3% больных (n=2), перенесших ОВДП, имели в отдаленном периоде выраженный остаточный двигательный дефицит в конечностях со снижением силы до  $\leq 3$  баллов.

Интересен впервые выявленный в настоящем исследовании факт усугубления сенсорных нарушений у пациентов, перенесших СГБ более 5 лет назад. Сопоставление выраженности чувствительных нарушений в остром периоде не выявило статистической разницы в группах больных с катамнезом менее и более 5 лет. Это дало основание сделать вывод о вкладе в сенсорные нарушения присоединившихся сопутствующих патологий, таких как заболевания позвоночника, сахарный диабет, токсические воздействия и др. Однако в каждом пятом случае причина так и осталась невыясненной.

Впервые проведенный нами сравнительный анализ качества жизни пациентов, перенесших разные формы СГБ, с использованием общепринятых в мире опросников показал, что аксональные формы характеризуются худшими показателями по сравнению с ОВДП. Впервые также было показано, что существенное снижение качества жизни при СГБ обусловлено в первую очередь остаточными двигательными нарушениями, которые в нашем исследовании в группе с аксональными формами регистрировались в 100% случаев. Это нашло отражение в статистически значимом уменьшении у больных с ОМАН/ОМСАН суммы баллов по рубрикам «физическое функционирование» и «ролевое физическое функционирование» опросника SF-36, а также «подвижность» и «самообслуживание» опросника NJ-29. Наши данные подчеркивают, что состояние здоровья пациентов, перенесших аксональные формы СГБ, заметно ограничивает физическую активность и существенно влияет на их повседневную деятельность.

Таким образом, полученные нами данные впервые дают комплексное представление о состоянии пациентов московского региона, перенесших разные формы СГБ в раннем и отдаленном периодах. Результаты подтверждают суждение о СГБ как о заболевании с благоприятным прогнозом: даже в тяжелых случаях, с развитием тетраплегии и дыхательной недостаточности, уже к полугоду восстановление ходьбы отмечается у подавляющего большинства больных вне зависимости от формы заболевания. Наиболее благоприятным исходом и наименьшими остаточными нарушениями обладает форма ОВДП. Впервые проведенный всесторонний анализ особенностей восстановления у европейцев с тяжелыми формами ОМАН/ОМСАН продемонстрировал сохранение мышечной слабости в конечностях в той или иной степени в 100% случаев, что оказывает существенное влияние на соответствующие составляющие качества жизни. Однако даже в этих наблюдениях стойкой грубой инвалидизации не было зафиксировано ни в одном случае.

## Список литературы

1. *Баженов С.А.* Качество жизни населения: теория и практика. М.: ЭКОС, 2002.
2. *Гехт Б.М., Никитин С.С.* Механизмы компенсаторной реиннервации при повреждении аксона периферических нервов. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1986; 2: 294–300.
3. *Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И., Санадзе А.Г.* Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Таганрог: ТРТУ, 1997.
4. *Пирадов М.А.* Синдром Гийена-Барре. М.: Интермедика, 2003.
5. *Пирадов М.А., Супонева Н.А.* Синдром Гийена-Барре: современная диагностика и тактика лечения. В сб.: Труды Нац. конгресса «Неотложные состояния в неврологии» (под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова). М., 2009: 190–196.
6. *Пирадов М.А., Супонева Н.А.* Синдром Гийена-Барре: современное состояние проблемы. В сб.: I Нац. конф. с межд. участием «Нейроинфекции». М., 2007: 99–102.
7. *Пирадов М.А., Супонева Н.А.* Синдром Гийена-Барре: диагностика и лечение. Руководство для врачей. М: Медпресс, 2011.
8. *Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А.* Воспалительные полиневропатии: проблемная ситуация в России. Современные наукоёмкие технологии 2010; 2: 114–115.
9. *Супонева Н.А., Пирадов М.А., Никитин С.С., Павлов Э.В.* Анализ причин острого вялого тетрапареза на примере московской популяции. В сб.: Труды Нац. конгресса «Неотложные состояния в неврологии» (под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова). М., 2009: 345.
10. *Супонева Н.А.* Лечение тяжелых полиневропатий. В сб.: Труды II Нац. конгресса «Неотложные состояния в неврологии» (под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова). М., 2011: 86–91.
11. *Bernsen R.A., Jager A.E., Schmitz P.I. et al.* Long-term sensory deficit after Guillain-Barré syndrome. Neurology 2001; 248: 483–486.
12. *Bernsen R.A., Jager A.E., Mechè F.G. et al.* How Guillain-Barré patients experience their functioning after 1 year. Acta Neurol. Scand. 2005; 112: 51–56.
13. *Bernsen R.A., Jacobs H.M., Jager A.E.* Residual health status after Guillain-Barré syndrome. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1997; 62: 637–640.
14. *Bersano A., Carpo M., Allaria S. et al.* Long term disability and social status change after Guillain-Barré syndrome. Neurology 2006; 253: 214–218.
15. *Chio A., Cocito D., Leone M. et al.* Guillain-Barre syndrome: a prospective, population-based incidence and outcome survey. Neurology 2003; 60: 1146–1150.
16. *Dormonville de la Cour C., Jakobsen J.* Residual neuropathy in long-term population-based follow-up of Guillain-Barre syndrome. Neurology 2005; 64: 246–253.
17. *Forsberg A., Press R., Einarsson U. et al.* Disability and health-related quality of life in Guillain-Barré syndrome during the first two years after onset: a prospective study. Clin. Rehabil. 2005; 19: 900–909.
18. *Hadden R.D., Cornblath D.R., Hughes R.A. et al.* Electrophysiological classification of Guillain-Barre syndrome: clinical association and outcome. Ann. Neurol. 1998; 44: 780–788.
19. *Hadden R.D.* Preceding infection, immune factors and outcome in Guillain-Barre syndrome. Neurology 2001, 56: 758–765.
20. *Hiraga A., Mori M., Ogawara K. et al.* Recovery patterns and long term prognosis for axonal Guillain-Barre syndrome. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2005; 76: 719–722.
21. *Ho T.W., Li C.Y., Cornblath D.R. et al.* Patterns of recovery in the Guillain-Barre syndrome. Neurology 1997; 48: 695–700.
22. *Hughes R.A., Hadden R.D., Rees J.H., Swan A.V.* The prognosis and main prognostic indicators of Guillain-Barré syndrome. A multicentre prospective study of 297 patients. The Italian Guillain-Barre Study Group. Brain 1996; 119: 2053–2061.
23. *Jager A.E., Minderhoud J.M.* Residual signs in severe Guillain-Barré syndrome: analysis of 57 patients. Neurol. Sci. 1991; 104: 151–156.
24. *Koeppen S., Kraywinkel K., Wessendorf T.E. et al.* Long-term outcome of Guillain-Barré syndrome. Neurocrit. Care 2006; 5: 235–242.
25. *Koningsveld R., Steyerberg E.W., Hughes R.A. et al.* A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barre syndrome. Lancet Neurol. 2007; 6: 589–594.
26. *Tamura N., Kuwabara S., Misawa S.* Time course of axonal regeneration in acute motor axonal neuropathy. Muscle Nerve 2007; 35: 793–795.

## Guillain-Barre syndrome: recovery patterns in demyelinating and axonal forms

D.A. Grishina, N.A. Suponeva, M.A. Piradov

*Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)*

**Key words:** Guillain-Barre syndrome, recovery timing, residual symptoms, follow-up, quality of life

We carried out an examination of 74 patients who have had, from 3 months to 36 years ago, Guillain-Barre syndrome (GBS) with severe impairment of motor functions. The average follow-up period was 2.3 years. Fifty-eight subjects had acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP), and the remaining 16 patients had axonal forms. In the structure of residual neurologic deficits of AIDP patients at all stages of early recovery period (follow-up period <1 year) and in late (>1 year) period sensory disorders and pain syndrome prevailed. The majority of AIDP patients (90%) began to walk with support after 1 month of onset, and occasionally (3%) six months later.

Patients with axonal forms could stand only after 6 months (88%) and later (12% patients – up to 12 months). After 1 year of onset, all AIDP patients walked unassisted, and most of them return to their job. Over the equal follow-up period every third patient with an axonal form remained dependent in their daily living activities. This confirms that GBS is a disease with a favorable prognosis: even in severe cases most patients resumed walking after half a year, regardless of the disease form. Axonal forms show lower recovery rate and greater severity of residual symptoms compared to AIDP, which affects quality of life in respective patients.

**Контактный адрес:** Гришина Дарья Александровна – мл. науч. сотр. лаб. клин. нейрофизиологии ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН. 125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-19, e-mail: DGrishina82@gmail.com;

Супонева Н.А. – ст. науч. сотр. отд. реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Пирадов М.А. – зам. директора по научной работе, зав. отд. реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НЦН» РАМН.

# Гипергликемия и свободнорадикальный дисбаланс как прогностические маркеры острого нарушения мозгового кровообращения

С.А. Румянцева, Е.В. Силина, А.С. Орлова, В.А. Орлов, С.Б. Болевич

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России;  
ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва)

Обследовано 395 больных с острым инсультом различного характера: сахарный диабет диагностирован у 19,7%, гипергликемия выявлена у 41,8% на 1-е сутки и 48,9% на 2-е сутки госпитализации. Гипергликемия и сахарный диабет были связаны с более выраженным свободнорадикальным дисбалансом и утяжеляли течение инсульта, снижая возможности реабилитации. Установлено, что неблагоприятный исход (смерть, тяжелая инвалидизация) определяют повышение малонового диальдегида (МДА), снижение антиперекисной активности плазмы (АПА), гипергликемия и лейкоцитоз, что необходимо учитывать при проведении энергокорректирующей антиоксидантной терапии. Наибольшая летальность, коррелировавшая с объемом внутримозговой катастрофы, выявлена у пациентов с гипергликемией, сохраняющейся более 3 суток от дебюта инсульта, которая была в 1,8 раза больше, чем у больных с нормальным уровнем глюкозы крови. Показаниями для проведения энергокоррекции являются уровень глюкозы выше 6,6 ммоль/л, лейкоцитов – выше 9 700, уровень АПА – ниже 3, уровень МДА – более 4 мкмоль/л.

**Ключевые слова:** острое нарушение мозгового кровообращения, оксидантный стресс, сахарный диабет, гипергликемия

**И**нсульт – распространенное заболевание, часто приводящее к смертельному исходу или стойкой потере трудоспособности [2, 4]. Образование свободных радикалов (СР) является ключевым механизмом нейронального повреждения в результате ишемии и реперфузии ткани головного мозга [6]. У здорового человека антиоксидантная активность уравновешивает образование свободных радикалов, однако в случае ишемии баланс между активными формами кислорода и активностью антиоксидантных систем смещается в пользу СР, приводя к оксидантному стрессу [5, 13].

Головной мозг особенно чувствителен к оксидантному стрессу вследствие высокой потребности в кислороде, высокого содержания липидов, а также в связи реакций окисления дофамина и глутамата [11]. Вредоносное действие оксидантного стресса повышается в состоянии гипергликемии [10], которая, по результатам некоторых исследований, в остром периоде инсульта является маркером неблагоприятного прогноза [3, 15]. Изменение возможностей антиоксидантной системы может вносить вклад в патологические процессы, протекающие у пациентов с инсультом и диабетом.

Учитывая определяющую роль гипергликемии при острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК), целью исследования стало изучение нарушений баланса свободных радикалов у больных с инсультом на фоне сахарного диабета и гипергликемии с определением их прогностической значимости.

## Пациенты и методы

Обследовано 395 больных с острым церебральным инсультом в возрасте 28–94 лет ( $63,3 \pm 12,6$  лет), из них 302 (76,5%) больных с ишемическим (ИИ) и 93 (23,5%) – с геморрагическим инсультом (ГИ), госпитализированных в отделения ГКБ № 15 им. О.М. Филатова г. Москвы в период 2007–2012 гг. Характер инсульта устанавливался на основании КТ/МРТ, клинической картины, анамнестических данных.

Всем больным проводился комплексный клиничко-инструментальный ежедневный мониторинг в динамике, включающий: оценку анамнеза и жалоб; мониторинг соматического состояния (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания, ЭКГ, температура тела); клинический и биохимический анализы крови. Оценка неврологического статуса проводилась по шкале NIH-NINDS, шкале функционального состояния и модифицированной шкале Рэнкин.

Исследование свободнорадикальных процессов (СРП) в плазме крови проводилось в динамике с оценкой следующих показателей:

- показатели генерации активных форм кислорода лейкоцитами (ГАФКЛ);
- базальные (ПИХЛб) и стимулированные зимозаном (ПИХЛс) показатели интенсивности хемилуминесценции (ХЛ) лейкоцитов;
- показатели антиперекисной активности вторичной плазмы (АПА) и малоновый диальдегид.

Кислородные показатели исследовали на адаптированном хемилюминесцентном измерителе LKB «Wallac» (Швеция). Методика исследования АПА основана на измерении и сопоставлении показателей индуцированной перекисью водорода ХЛ (после добавления 0,05 мл 3% раствора H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) вторичной плазмы и ее спонтанной ХЛ. Концентрацию МДА плазмы определяли по методике Douest, рассчитывая по формуле:  $C = D \times 10^p / 1,56$  (где D – оптическая плотность, p – степень разведения, 1,56 – поправочный коэффициент), выражая конечный результат в мкмоль на 1 литр плазмы. Контрольную группу составили 33 здоровых человека и донора.

## Результаты и обсуждение

При госпитализации уровень глюкозы крови выше 6,6 ммоль/л был у 41,8% (n=165) больных, в то время как диагноз «сахарный диабет» (СД), в т.ч. впервые выявленный, установлен у 19,7% (n=78). Впервые установленный при стационарном наблюдении диабет был у 5,3% (n=21) пациентов. Суммарно, у 22,1% больных, поступивших в клинику с инсультом и гипергликемией (без СД в анамнезе), наблюдалось нарушение толерантности к углеводам.

Таким образом, гипергликемия выявляется в 2,2 раза чаще, чем диагностируется СД (p<0,05). У 22,8% пациентов гипергликемия может быть обусловлена как гиподиагностикой СД, так и острофазными реакциями и инсулинорезистентностью.

Критические состояния, среди которых одним из самых драматичных является инсульт, сопровождаются реакцией на стресс, включающими активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [17], что приводит к повышению уровня глюкокортикоидов в сыворотке крови, гормонов стресса, в т.ч. кортизола, а также к активации симпатической вегетативной нервной системы, сопровождающейся увеличением уровня катехоламинов [16]. Повышенный уровень кортизола стимулирует активность гликолиза, гликонеогенеза, протеолиза и липолиза, что приводит к чрезмерной продукции глюкозы [7]. Адреналин препятствует транспорту глюкозы в клетки путем нарушения связывания инсулина с рецептором, поэтому повышение уровня циркулирующего адреналина может привести к инсулинорезистентности с развитием гипергликемии [8]. Инсульт также связан с повышенным воспалительным ответом и высвобождением ряда цитокинов, активация которых связана с развитием инсулинорезистентности [12]. Следовательно, инсульт может вызывать гипергликемию опосредованно, через активацию воспалительных реакций, наличие которой можно грубо определять по уровню лейкоцитов.

Так, лейкоцитоз выше 10 000 выявлен нами у 36,0% (n=142) больных с ОНМК при госпитализации. Подтверждением стресс-реакции при ОНМК, утяжеляющей течение заболевания и прогноз, является динамика выявления гипергликемии и лейкоцитоза, которые становятся максимальными на 2–4-е сутки, что соответствует периоду расширения зон первичной и вторичной церебральной ишемии (рис. 1).

Наибольшая летальность, коррелировавшая с объемом внутримозговой катастрофы, выявлена у 160 пациентов с гипергликемией (40,5%), а также у 127 пациентов, у которых СД не был установлен (32,2%). При нормальном уровне глюкозы летальность была наименьшей и составила

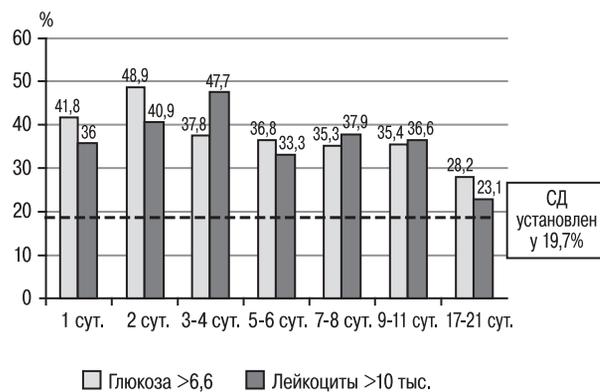


рис. 1: Динамика частоты выявления гипергликемии и лейкоцитоза у больных с церебральным инсультом.

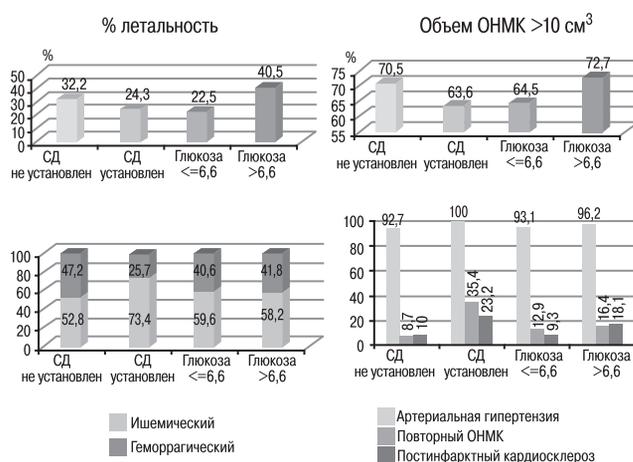


рис. 2: Частота летальных исходов, больших объемов очага и анамнестической сердечно-сосудистой коморбидности у больных с церебральным инсультом.

22,5%, что в 1,8 раза меньше, чем у больных с гипергликемией (p<0,05). Наличие СД, по-видимому, характеризуется адаптивной реакцией, поскольку у этих больных летальность составила 24,3% (в 1,7 раза меньше, чем при гипергликемии, p<0,05). Чаще определялись по данным КТ/МРТ ишемические очаги объемом менее 10 см<sup>3</sup> и лакунарные инсульты, при этом частота артериальной гипертензии, перенесенных в анамнезе ОНМК и инфарктов миокарда была наибольшей (рис. 2).

Гипергликемия, выявляемая в первые дни ОНМК, утяжеляет течение инсульта, предопределяя исход. Так, частота неблагоприятного исхода зарегистрирована при гипергликемии на 1-е сутки на 59% чаще, на 2-е сутки – на 53% чаще, на 3-и сутки – на 75% чаще по сравнению с пациентами с нормальным уровнем глюкозы крови в тот же период.

Таким образом, у больных без диабета гипергликемия, развивающаяся в результате инсульта, связана с высоким риском смертности. С другой стороны, гипергликемия, ассоциированная с СД, не связана с высоким риском смертности у пациентов с ОНМК.

Уже на 1-е сутки от момента развития острого инсульта между группами больных с и без СД наблюдались стати-

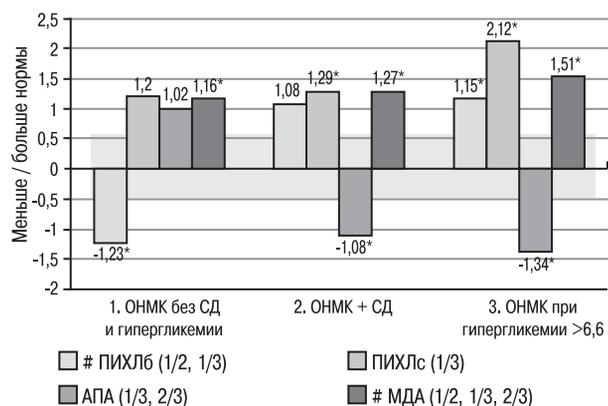


рис. 3: Дисбаланс СРП у больных с церебральным инсультом с и без сахарного диабета и гипергликемии.

Примечания: \* - p<0,05 – достоверное отличие показателя от нормы; # - p<0,05 – межгрупповое различие

стически значимые различия по уровням всех маркеров СРП. Выявлена тенденция к более высоким уровням PIHLc, МДА и снижению АПА у больных с инсультом на фоне СД (p<0,05), что говорит о большей истощенности у этих больных систем внутриклеточной антиоксидантной защиты и об энергодефиците. В то же время наивысший свободнорадикальный дисбаланс зарегистрирован у больных с гипергликемией, что выражалось в наиболее значимом снижении защитной АПА (p<0,01) и нарастании маркера клеточной деструкции – МДА (рис. 3).

В ходе исследования выявлено, что именно перекисно-липидные показатели СРП являются наиболее ранними маркерами тяжести и течения инсульта, опережающими развитие гипергликемии и лейкоцитоза.

Высоко значимыми прогностическими маркерами явились также повышенный уровень МДА (>3,5 мкмоль/л) и снижение АПА (<3). Среди больных с высоким титром МДА гипергликемия установлена у 29,7% выписанных и 52,0% умерших (p<0,05), среди больных с низким АПА – у 26,8% выживших и 50,0% умерших (p<0,05).

Уровень глюкозы, лейкоцитов, МДА и АПА при госпитализации коррелируют с функциональным восстановлением по шкале Рэнкин при выписке. При хорошем восстановлении (0 баллов по Рэнкин) уровень МДА был нормальным у 99,6% больных, АПА – у 66,7%, при плохом (4–5 баллов по Рэнкин) – уровень МДА при госпитализации был повышен у 63,9%, а АПА снижен у 46,7% пациентов (p<0,05). При хорошем восстановлении гипергликемия выявлена у 34,9% больных, лейкоцитоз – у 19,5%, при плохом (5 баллов) – у 52,2% и 52,9% пациентов соответственно (p<0,05) (рис. 4).

Определено, что о высоком риске летального исхода (диагностическая точность и чувствительность выше 82%) свидетельствуют следующие показатели, регистрируемые при госпитализации пациентов с острым инсультом различного характера: уровень глюкозы крови – более 15,6 ммоль/л, лейкоцитов – выше 14 600, МДА – более 5,3 мкмоль/л,

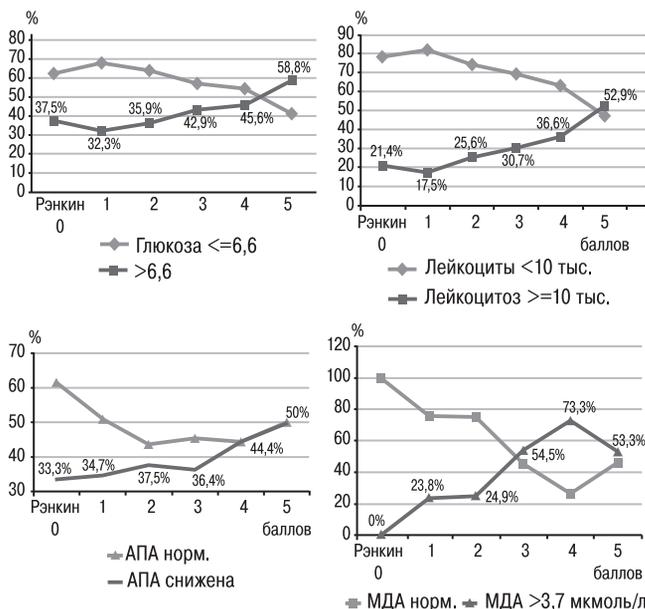


рис. 4: Восстановление по шкале Рэнкин к моменту выписки пациентов, имевших различные уровни глюкозы крови, лейкоцитов, АПА и МДА при госпитализации.

АПА – ниже 1,85. О низком риске свидетельствуют уровень глюкозы крови – менее 5,2 ммоль/л, лейкоцитов – менее 5 400, МДА – менее 1,5 мкмоль/л, АПА – более 4,3. Установлено, что показаниями для назначения энергокорригирующей терапии являются уровень глюкозы – выше 6,6 ммоль/л, лейкоцитов – выше 9 700, уровень АПА<3, уровень МДА>4 мкмоль/л.

Известно, что риск смерти от инсульта среди больных СД в 2,8–3,8 раза выше по сравнению пациентами, не страдающими данным заболеванием [1, 9, 14], однако полученные нами данные свидетельствуют о том, что наибольшая летальность, коррелировавшая с объемом внутримозговой катастрофы, выявлена у пациентов с гипергликемией, что связано со стресс-реакцией на инсульт как критическое состояние. При нормальном уровне глюкозы летальность оказалась наименьшей. Наличие СД характеризуется адаптивной реакцией, поскольку у этих больных летальность была в 1,7 раза меньше, чем при гипергликемии, чаще определялись по данным КТ/МРТ ишемические очаги объемом менее 10 см<sup>3</sup> и лакунарные инсульты; при этом частота артериальной гипертензии, перенесенных в анамнезе ОНМК и инфарктов миокарда была наибольшей.

Гипергликемия и сахарный диабет утяжеляют течение инсульта и снижают возможности реабилитации. Связь между гипергликемией и плохим клиническим исходом более выражена, когда гипергликемия сохраняется в течение первых нескольких дней после острого инсульта. У больных на фоне гипергликемии и сахарного диабета уже на 1-е сутки инсульта свободнорадикальный дисбаланс более выражен по сравнению с больными без СД, что необходимо учитывать при проведении энергокорригирующей антиоксидантной терапии.

## Список литературы

1. Григорян И.Г., Густов А.В., Стронгин Л.Г., Беляева Н.Г. Интенсивный гликемический контроль в первые сутки острого нарушения мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2-го типа. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт» 2012; 3: 7–9.
2. Гусев Е.И., Скворцова Л.В., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2007; 8: 4–10.
3. Евзельман М.А., Макеева М.А. Течение острого ишемического инсульта у больных с нарушением углеводного обмена. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012; 2: 64–66.
4. Очерки ангионеврологии (под. ред. З.А. Суслиной). М.: Атмосфера, 2005.
5. Румянцева С.А., Федин А.И., Бoleвич С.Б., Силина Е.В. Свободнорадикальные процессы и их коррекция при геморрагическом инсульте. Неврол. журн. 2007; 5: 51–56.
6. Allen C.L., Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. Int. J. Stroke 2009; 4: 461–470.
7. Barth E., Albuszies G., Baumgart K. et al. Glucose metabolism and catecholamines. Crit. Care Med. 2007; 35 (Suppl. 9): 508–518.
8. Gearhart M.M., Parbhoo S.K. Hyperglycemia in the critically ill patient. AACN Clin. Issues 2006; 17: 50–55.
9. Graham J.E., Ripsin C.M., Deutsch A. et al. Relationship between diabetes codes that affect Medicare reimbursement (tier comorbidities) and outcomes in stroke rehabilitation. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2009; 90: 1110–1116.
10. Kamada H., Yu F., Nito C., Chan P.H. Influence of hyperglycemia on oxidative stress and matrix metalloproteinase-9 activation after focal cerebral ischemia/reperfusion in rats: relation to blood-brain barrier dysfunction. Stroke 2007; 38: 1044–1049.
11. Mattson M.P., Duan W., Pedersen W.A., Culmsee C. Neurodegenerative disorders and ischemic brain diseases. Apoptosis 2001; 6: 69–81.
12. Plomgaard P., Bouzakri K., Krogh-Madsen R. et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. Diabetes 2005; 54: 2939–2945.
13. Polidori M.C., Frei B., Cherubini A. et al. Increased plasma levels of lipid hydroperoxides in patients with ischemic stroke. Free Radic. Biol. Med. 1998; 25: 561–567.
14. Ripley D.L., Seel R.T., Maccicchi S.N. et al. The impact of diabetes mellitus on stroke acute rehabilitation outcomes. Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2007; 86: 754–761.
15. Stöllberger C., Exner I., Finsterer J. et al. Stroke in diabetic and non-diabetic patients: course and prognostic value of admission serum glucose. Ann. Med. 2005; 37: 357–364.
16. Van den Berghe G. Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. Eur. J. Endocrinol. 2000; 143: 1–13.
17. Vanhorebeek I., Langouche L., van den Berghe G. Endocrine aspects of acute and prolonged critical illness. Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 2006; 2: 20–31.

## Hyperglycemia and free radical imbalance as prognostic factors in acute stroke

S.A. Rumyantceva, E.V. Silina, A.S. Orlova, V.A. Orlov, S.B. Bolevich

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov;  
Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow)

**Key words:** stroke, oxidative stress, diabetes mellitus, hyperglycemia

We evaluated 395 patients with acute stroke: diabetes mellitus was diagnosed in 19.5%, hyperglycemia was observed in 41.8% patients on day 1 and in 48.9% on day 2 after admission. Hyperglycemia and diabetes were associated with more severe free radical imbalance and worsened the outcome in stroke patients, decreasing rehabilitation potential. The increase of malonic dialdehyde (MDA), decrease of antiperoxide plasma activity (APA), hyperglycemia and high leucocyte count are shown to be prognostic fac-

tors of adverse outcome (death, severe disability), which should be taken into account during antioxidant therapy. The highest mortality rate, which showed correlation with the size of stroke, was observed in patients with hyperglycemia persisting more than 3 days after stroke onset, and it was 1.8-fold higher than in patients with normoglycemia. Indications for target antioxidant therapy are: blood glucose > 6.6 mmol/l, leucocyte count >9 700, APC level <3, and MDA level >4  $\mu$ mol/l.

**Контактный адрес:** Силина Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. патологии человека ФППО врачей ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. 117423 Москва, ул. Вешняковская, д. 23, ГКБ № 15, 16-е неврологическое отделение (клиника неврологии). Тел.: +7 (495) 370-00-11; e-mail: silinaekaterina@mail.ru;

Румянцева С.А. – проф. каф. неврологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ;

Орлова А.С. – асп. каф. патологии человека ФППО врачей ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ;

Орлов В.А. – асп. каф. патологии человека ФППО врачей ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ;

Болевич С.Б. – зав. каф. патологии человека ФППО врачей ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ.

# Платформа для изучения болезни Гентингтона на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток

Е.Д. Некрасов, О.С. Лебедева, Е.М. Васина, А.Н. Богомазова, И.В. Честков, С.Л. Киселев, М.А. Лагарькова, С.А. Ключников, С.Н. Иллариошкин, И.А. Гривенников

ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова» РАН;

ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН;

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Болезнь Гентингтона (БГ) – одно из наиболее тяжелых наследственных нейродегенеративных заболеваний человека, обусловленное экспансией tandemных CAG-повторов в гене *HTT*. Недавно разработанная технология генетического репрограммирования позволяет из фибробластов кожи и других доступных соматических клеток организма получать индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК); последние, в свою очередь, могут неограниченно расти в культуре и дифференцироваться в любые типы клеток, в т.ч. нейроны, необходимые для изучения молекулярных механизмов развития БГ и других нейродегенеративных заболеваний. Нами с помощью лентивирусной трансфекции были получены ИПСК из первичных фибробластов, взятых от трех пациентов с БГ женского пола (42–46 копий CAG-повторов в мутантном аллеле). Эффективность получения ИПСК составила около 0,2%. Из клонов ИПСК были получены эмбрионидные тельца, а также показано, что в результате спонтанной дифференцировки ИПСК формировались производные всех трех зародышевых листков. Созданный нами набор клеточных линий является на сегодняшний день уникальной платформой для изучения БГ. Он может быть использован для создания эффективной системы, направленной на раскрытие молекулярных механизмов БГ и поиск новых лекарственных препаратов-нейропротекторов методами высокопроизводительного скрининга.

**Ключевые слова:** болезнь Гентингтона, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, генетическое репрограммирование

Открытие индуцированных плюрипотентных стволовых клеток в 2006 г. [24] входит в десятку важнейших открытий первого десятилетия XXI века по версии экспертов журнала “Science”. ИПСК получают из соматических клеток, переводя их с помощью набора определенных транскрипционных факторов в плюрипотентное состояние. Впервые человеческие ИПСК были получены в 2007 г. [23]. ИПСК могут быть получены из соматических клеток любого пациента и по своим свойствам аналогичны эмбриональным стволовым клеткам (ЭСК), т.е. способны неограниченно поддерживаться в культуре и дифференцироваться в любые типы клеток человека. Можно надеяться, что после тщательных и интенсивных исследований ИПСК они найдут широкое применение в лечении нейродегенеративных и других неврологических заболеваний человека, а также будут использоваться в качестве эффективных тест-систем *in vitro* для разработки новых лекарств.

Болезнь (хорея) Гентингтона – одно из наиболее известных экстрапиримидных нейродегенеративных заболеваний с аутосомно-доминантным наследованием. Распространенность БГ колеблется от 0,1–0,38 (Япония, страны Африки) до 3–7 (страны Западной и Восточной Европы, США, Канада) на 100 тыс. населения [6], в некоторых популяциях доходя до 15–17 и выше на 100 тыс. (о. Тасмания, Венесуэла). Вот уже более 100 лет БГ привлекает к себе пристальное внимание исследователей во всем мире. Это связано прежде всего с особой тяжестью страдания, характеризующегося развитием и неуклонным прогрессированием хореических гиперкинезов, личностных и когнитивных нарушений вплоть до тяжелой демен-

ции и отсутствием до настоящего времени каких-либо эффективных этиопатогенетических методов лечения. Весьма драматично то, что клиника заболевания развивается обычно на 4–5-м десятилетиях жизни (средний возраст начала – 35–44 лет [6]), причем вследствие практически полной пенетрантности мутантного гена БГ его носитель неизбежно заболевает. Дети больного относятся к группе риска с вероятностью передачи им мутантного гена 50%. БГ неуклонно прогрессирует и неизбежно заканчивается полным распадом личности и обездвиженностью больных, требующих постоянного ухода. Смерть, как правило, наступает вследствие интеркуррентных инфекций, общего истощения, либо аспирации твердой или жидкой пищи. Медиана выживаемости при БГ составляет 15–18 лет (колебания от 5 до >25 лет), средний возраст смерти – 54–55 лет [11].

Клонирование гена *HTT*, мутация в котором приводит к развитию БГ, явилось первым важнейшим шагом в изучении молекулярной биологии БГ [26]. При данном заболевании имеет место аномальное увеличение («экспансия») тринуклеотидных цитозин-аденин-гуаниновых (CAG) повторов в первом экзоне гена *HTT*. Данный ген состоит из 67 экзонов и имеет длину более 200 т.п.о. (тыс. пар оснований). Нормальные аллели *HTT* содержат 10–35 CAG-повторов (медиана – 18). Аллели с числом CAG-повторов 27–35 называют промежуточными или «мутабельными» [19], т.к. они являются источником экспансии CAG-повторов в последующих поколениях с риском 6–10% [22], однако их носители сами не заболевают. Количество повторов 36–39 называют «зоной неполной пенетрантности», т.к. у носителей подобных аллелей клинически манифестная БГ

развивается в редких случаях (частота не описана), нередко в атипично мягкой форме и весьма преклонном возрасте [9, 25]. У больных типичными клинически манифестными формами БГ число CAG-триплетов составляет 40 и более, в редких случаях оно может превышать 100. Различными группами исследователей были выявлены разнообразные значимые клинико-генетические корреляции при БГ. Показано, что с увеличением числа копий CAG-повторов снижается возраст начала болезни [4, 15, 16], возраст дебюта отдельных клинических симптомов и возраст смерти [5, 21], а также ускоряется темп прогрессирования заболевания [1, 2, 12, 14, 21]. Гентингтин широко экспрессируется в различных органах и тканях. При БГ методом электронной микроскопии в нейронах стриатума выявляются характерные внутриядерные включения, представляющие собой высокомолекулярные амилоидоподобные агрегаты [20]. Присутствие в составе включений мутантного белка гентингина подтверждается с помощью иммуногистохимического исследования [10, 17]. Функция данного белка до сих пор точно неизвестна, и ее изучение представляется, таким образом, одной из актуальных проблем современной нейробиологии.

В настоящей работе мы представляем первые результаты получения ИПСК и нейронов из фибробластов больных БГ.

## Пациенты и методы исследования

### Получение культуры фибробластов из биоптатов кожи человека

В настоящее исследование были включены 3 пациента женского пола с БГ. Число копий CAG-повторов в мутантном гене – 42. После подписания информированного согласия пациента выполнялась биопсия кожи предплечья. Биоптат хранили в среде для культивирования фибробластов\* не более 5 часов. Эксплантат в капле среды помещали на крышку чашки Петри (Corning, США) и острым стерильным скальпелем разрезали на небольшие кусочки (размер порядка 1 мм<sup>3</sup>). Полученные кусочки помещали каждый в отдельную чашку Петри диаметром 35 мм и прижимали сверху стерильным покровным стеклом (Menzel-Glaser, Германия). На стекло наливали среду для культивирования фибробластов, 5 мл на одну чашку 35 мм. Раз в неделю меняли среду на свежую для культивирования фибробластов (5 мл), стараясь не сдвинуть покровное стекло. Примерно через 3 недели рассеивали получившийся монослой фибробластов.

### Культивирование фибробластов

Фибробласты растили в среде для их культивирования. Среду меняли раз в 2–4 дня, на чашку 35 мм с фибробластами наливали 2–4 мл среды. Клетки пассировали с использованием 2,5 мг/мл трипсина (Hyclone, США).

### Замораживание клеток

Клетки снимали с чашки таким же образом, как и при пересеве. Затем суспендировали в 0,5 мл FBS (Hyclone, США) и аккуратно переносили в криовиалу, содержащую 0,5 мл охлажденной до 4–12°C среды для заморозки клеток. Сразу после этого криовиалу переносили на 24 часа на

–70°C. На следующий день криовиалы перемещали в жидкий азот для продолжительного хранения. В 1 мл среды замораживали клетки одной 35 мм чашки с 50–80% монослоя.

### Культивирование ЭСК и ИПСК человека

Культивирование проводили в среде для культивирования ЭСК и ИПСК человека mTeSR1 (Stem Cell Technologies, Канада) в соответствии с инструкциями производителя. В качестве подложки для культивирования использовали Matrigel (BD Biosciences, США). Приготовление покрытых матригелем культуральных чашек и планшетов производили в соответствии с инструкциями производителя. Клетки пассировали с использованием 1 мг/мл диспазы (Invitrogen, США).

### Получение ИПСК

Фибробласты кожи человека (примерно 40 000 клеток) в среде для культивирования фибробластов с bFGF 2 нг/мл (PeproTech, США) рассеивали на культуральную чашку 35 мм (Corning, США). Через 2 дня после посева клетки инфицировали четырьмя оригинальными лентивирусными векторами LeGO-hOCT4, LeGO-hSOX2, LeGO-hc-Myc, LeGO-hKLF4, MOI 10, 10, 2,5 и 5 соответственно. Процедуры работы с этими лентивирусными векторами описаны ранее [3]. В среду к клеткам добавляли вальпроовую кислоту (VPA) (Sigma-Aldrich, США) до концентрации в среде 1 мМ и BIX-01294 (Sigma-Aldrich, США) до концентрации в среде 2 мкМ в течение первой недели после инфекции. Через 5 дней после инфекции клетки пересевали 1:12 на культуральные чашки в среде для культивирования фибробластов. На следующий после посева день среду меняли на среду для получения ИПСК человека. Затем клетки культивировали в этой среде в течение 10–12 дней, среду меняли раз в 2 дня, на чашку 35 мм наливали 2–4 мл среды. К этому моменту на чашках образовалось множество колоний клеток с различной морфологией. Эти колонии механически отбирали и культивировали отдельно в условиях культивирования ЭСК и ИПСК человека.

### Окраска клеточных культур антителами

Клетки на чашке промывали 2 раза PBS (ПанЭко, РФ), фиксировали в 4% параформальдегиде (Sigma-Aldrich, США) 20 мин при комнатной температуре, промывали PBS-0,1%Tween-20 (Sigma-Aldrich, США) 3 раза. Блокировали неспецифическую сорбцию антител инкубацией в течение 30 мин в растворе PBS-0,1%Tween-20, содержащем 5% FBS (Hyclone, США), 2% сыворотки козы (Hyclone, США) и 0,1% Triton X-100 (Sigma-Aldrich, США) при комнатной температуре. Первичные антитела наносили в разведениях, рекомендованных производителем, в PBS-0,1%Tween-20, содержащем 5% FBS и 2% сыворотки козы, инкубировали 1 час при комнатной температуре, отмывали 3 раза по 5 мин в PBS-0,1%Tween-20. Вторичные антитела наносили в разведениях, рекомендованных производителем, инкубировали 30 мин при комнатной температуре в темноте, отмывали 3 раза по 5 мин в PBS-0,1%Tween-20. Инкубировали с DAPI (4',6-диамино-2-фенилиндолил дигидрохлорид) (Sigma-Aldrich, США) 0,1 мкг/мл в PBS 10 мин, отмывали 2 раза в PBS-0,1%Tween-20. Список использованных в работе первичных антител приведен в табл. 1.

\* Здесь и далее в тексте: состав сред, применявшихся в процессе проводимых экспериментов, может быть направлен всем заинтересованным читателям по запросу (см. адрес для корреспонденции).

таблица 1: Первичные антитела, использованные в исследовании.

Антиген	Каталожный номер	Производитель	Организм-хозяин	Назначение
OCT4	ab18976	Abcam	кролик	Маркер плюрипотентных клеток
SSEA 4	MC-813-70	DSHB	мышь	Маркер плюрипотентных клеток
Cytokeratin (PAN)	M0821	DAKO	мышь	Маркер эктодермы
CD105	M3527	DAKO	мышь	Маркер мезодермы
AFP	A0008	DAKO	кролик	Маркер энтодермы

**Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией**

Тотальную РНК из клеточных культур выделяли с помощью набора MiniRNA kit (Qiagen, США) согласно прилагающимся инструкциям. Обработку ДНКазой осуществляли непосредственно на колонках с использованием прилагающихся к набору ДНКазы и буфера. Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием случайных шестинуклеотидных праймеров (Amersham Biosciences, США), M-MLV Reverse Transcriptase (Promega, США), Ribonuclease Inhibitor (Promega, США), dNTPs (Fermentas, США) согласно прилагающимся инструкциям. На одну реакцию брали 0,5–1 мкг тотальной РНК. Для проведения ПЦР-амплификации продуктов реакции обратной транскрипции брали 0,05–0,1 часть реакционной смеси. ПЦР-амплификацию проводили с помощью ScreenMix (Евроген, РФ) согласно инструкциям производителя. Список использованных в работе праймеров приведен в табл. 2.

таблица 2: Праймеры, использованные в исследовании.

Название гена	Последовательности праймеров
OCT4	5'-CGACCATCTGCCGCTTGGAG-3' 5'-CCCCCTGTCCCCATTCCTA-3'
SOX2	5'-TCCTGATCCAGTTGCTC-3' 5'-GCTTAGCCTCGTCGATGAAC-3'
c-Myс	5'-AGTAATCCAGCGAGAGCA-3' 5'-AGGCTGCTGGITTTCCACTA-3'
NANOG	5'-CAGCCCTGATTCTTCCACCAAGTCCC-3' 5'-TGGAAAGTCCCAGTCGGGTTCACC-3'
FOXD3	5'-CAAGCCCAAGAAGCAGCCTAGTGAA-3' 5'-TGACGAAAGCAGTCGTTGAGTGAGA-3'
HESX1	5'-ACCTGACGCTCATCAGGGAAAGAT-3' 5'-AAAGCAGTTCTTGGTCTCGGCCT-3'
SALL4	5'-TGTGACTTTACGGGTTCTGAGCCA-3' 5'-TGTACTGGTTCCACACAAGGGGT-3'
GAPDH	5'-GAAGGTGAAGGTCGGAGTCA-3' 5'-TTCACACCCATGACCAACAT-3'
HTT	5'-CCTTCGAGTCCCTCAAGTCCCTC-3' 5'-GGCTGAGGAAGCTGAGGAG-3'

**Цитогенетическое исследование**

Приготовление препаратов метафазных хромосом ЭСК и ИПСК человека осуществлялось в соответствии со стандартными лабораторными процедурами цитогенетического исследования. Высушенные на воздухе препараты метафазных хромосом выдерживали несколько дней при комнатной температуре. Препараты обрабатывали 0,05% трипсином (Nuclone, США) в течение 1–5 мин при комнатной температуре, промывали фосфатным буфером (ПанЭко, РФ). Затем препараты окрашивали в красящем растворе Гимза 5% (ПанЭко, РФ) в течение 1–5 мин, промывали дистиллированной водой и высушивали при комнатной температуре.

**Формирование и культивирование эмбрионных телц**

Колонии плюрипотентных стволовых клеток снимали диспазой 1 мг/мл (Invitrogen, США), диссоциировали на фрагменты 400–600 клеток, в среде для культивирования эмбрионных телц переносили в чашки Петри с предельно низкой адгезией Ultra Low Adhesion Plates (Corning, США). Эмбрионные телца культивировали в среде для культивирования эмбрионных телц. Среду меняли раз в 2 дня, на чашку 35 мм с эмбрионными телцами наливали 2–4 мл среды.

**Спонтанная дифференцировка ЭСК и ИПСК**

Эмбрионные телца в возрасте 10–20 дней культивировали на покрытых желатином (Sigma-Aldrich, США) чашках Петри в среде для культивирования эмбрионных телц. Эмбрионные телца прикреплялись к желатиновой подложке, и начиналась миграция клеток из эмбрионных телц на поверхность чашки. Через 2–3 недели образовывались обширные области дифференцированных клеток.

**Результаты**

**Получение фибробластов кожи и ИПСК от пациентов с БГ**

Были установлены первичные культуры фибробластов из биоптатов кожи всех трех отобранных пациентов (рис. 1А). Фибробласты культивировали до 3-го пассажа, при этом на первом, втором и третьем пассажах часть культуры подвергали криоконсервации для создания банка первичных клеточных культур и сохранения клеточного материала.

ИПСК удалось получить из фибробластов кожи всех 3 пациентов, страдающих БГ. Для получения ИПСК использовали фибробласты 1–3-го пассажа. Из 40 000 фибробластов, изначально взятых в эксперимент, получали около 100 клонов индуцированных стволовых клеток.

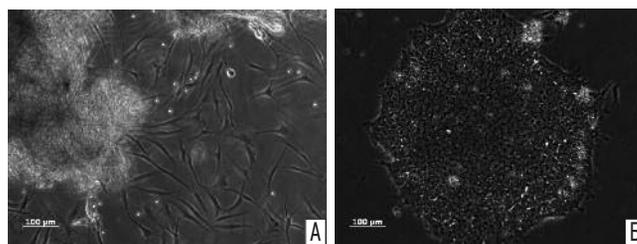


рис. 1: А – фибробласты кожи человека мигрируют из биоптата; Б – колония ИПСК, полученных из фибробластов пациента с БГ.

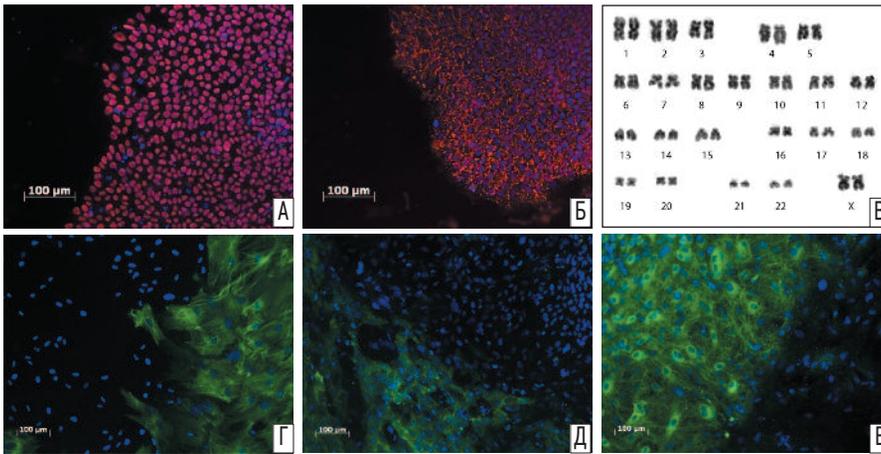


рис. 2: Характеристика ИПСК от пациента, страдающего болезнью Гентингтона.

А – окраска антителами клона ИПСК на маркер плюрипотентных клеток OCT4 (красный), синий цвет – краситель DAPI (ядра клеток); Б – окраска антителами клона ИПСК на маркер плюрипотентных клеток SSEA-4 (красный), синий цвет – DAPI (ядра клеток); В – кариотип одного из клонов ИПСК; Г–Д – окраска антителами клеток, дифференцированных из ИПСК, на маркеры клеток трех зародышевых листков, ядра клеток окрашены DAPI (синий); Г – антитела к эпителиальному маркеру панци-токератину (зеленый), Д – антитела к маркеру мезодермы десмину (зеленый); Е – антитела к маркеру энтодермы  $\alpha$ -фетопротину (зеленый).

Несколько десятков клонов отбирали и культивировали отдельно. Только часть полученных клонов показала способность к стабильному росту в среде для культивирования ЭСК и ИПСК человека. По нашим оценкам, эффективность получения ИПСК составила 0,2%. Полученные нами клоны ИПСК морфологически были сходны с ЭСК человека: они имели размер порядка 20 мкм, большое соотношение ядро–цитоплазма, росли монослойными колониями с плотными контактами между соседними клетками (рис. 1Б). Нами был проведен анализ кариотипа клонов ИПСК методом GTG-дифференциального окрашивания: было установлено, что большинство клонов ИПСК имеют нормальный кариотип 46 XX (соответствующий полу исследованных пациентов), они были отобраны для дальнейшей работы (рис. 2В).

### Молекулярная характеристика ИПСК

В процессе репрограммирования до плюрипотентного состояния происходят значительные изменения в паттерне экспрессии генов. Анализ экспрессии некоторых маркерных генов в клонах ИПСК проводили двумя различными методами: окрашиванием антителами клеточных культур и ПЦР с обратной транскрипцией. Показано, что наши клоны ИПСК специфично окрашиваются маркерами плюрипотентных клеток OCT4 и SSEA-4 (рис. 2А, 2Б). Методом ПЦР с обратной транскрипцией показана экспрессия маркеров плюрипотентных клеток OCT4, SOX2, с-Мус, NANOG, FOXD3, HESX1, SALL4, на таком же уровне, что и в ЭСК человека. Для нормировки количества кДНК использовали уровень экспрессии гена домашнего хозяйства *GAPDH*, в качестве положительного и отрицательного контролей использовали кДНК из ЭСК и фибробластов человека.

### Функциональная характеристика ИПСК

Для функционального подтверждения плюрипотентного статуса клонов ИПСК, полученных из фибробластов кожи человека, нами был использован тест на формирование клетками эмбрионидных тел и тест на дифференцировку в клетки, принадлежащие трем зародышевым листкам. Из клонов ИПСК от всех трех пациентов были успешно получены эмбрионидные тельца, которые через 2 недели культивирования в суспензии были переведены на культивирование в адгезионной форме. В результате такой спонтанной дифференцировки образовались клетки различной морфологии. По окончании указанного срока после начала куль-

тивирования в адгезионной форме клетки фиксировали и проводили окрашивание антителами клеточных культур с использованием антител к маркерам трех зародышевых листков. В культуре спонтанно дифференцировавшихся клеток были выявлены клетки, положительно окрашивающиеся на маркер эктодермы панцитокератин, маркер мезодермы CD105 и маркер энтодермы  $\alpha$ -фетопротин (рис. 2Г, 2Д, 2Е). Таким образом, полученные ИПСК способны дифференцироваться в клетки – производные трех зародышевых листков.

### Обсуждение

БГ вызывается экспансией кодона CAG в гене *HTT*. Этот ген кодирует белок гентингтин (молекулярная масса 350 кДа) с неизвестной функцией. В нормальных аллелях гена у разных людей имеет место различное число копий CAG-повторов, а мутантные аллели у пациентов с БГ характеризуются превышением числа копий повторов более 36. Число повторов, которое приводит к развитию заболевания, не является строго детерминированной величиной, однако установлено, что с увеличением числа копий повторов (CAG) $n$  болезнь проявляется в более тяжелой форме. Белок гентингтин экспрессируется в большинстве типов клеток, в т.ч. и в плюрипотентных клетках. Нами не было отмечено влияния мутации в гене *HTT* на эффективность репрограммирования, что совпадает с результатами других исследователей [9]. В литературе на данный момент описано несколько линий ИПСК с мутацией в гене *HTT* [9, 13, 18], а также линии ЭСК с такой мутацией [7], но все описанные линии различаются по количеству CAG-повторов и полу пациентов. В нашем исследовании мы получили ИПСК от трех пациентов женского пола с 42 копиями CAG-повторов в мутантном аллеле у всех трех больных. Таким образом, наш набор является единственным гомогенным набором клеточных линий по полу и количеству CAG-повторов в мутантном аллеле *HTT*.

На данный момент научным сообществом еще не выработаны строгие правила и инструкции по получению и характеристике ИПСК. Прделанные в работе морфологические, молекулярные и функциональные тесты уже позволяют определять полученные клоны как охарактеризованные индуцированные плюрипотентные стволовые клетки. Для более строгого доказательства плюрипотентности можно поставить дополнительные эксперименты, например, проанализировать профили экспрессии генов с помо-

шью полногеномных методов (RNA seq, гибридизация на чипах), а также провести тест на формирование тератом в иммунодефицитных животных.

Для большинства нейродегенеративных заболеваний эффективные методы терапии пока еще не разработаны. Это связано с ограниченностью доступа исследователей к нервным клеткам человека и отсутствием адекватных модельных систем для изучения патогенеза заболеваний и тестирования лекарственных препаратов. Поиск и разработка новых моделей для таких неизлечимых нейродегенеративных заболеваний человека, как болезнь Гентингтона, является весьма актуальной задачей. Недавно разработанная технология генетического репрограммирования позволяет из легкодоступных клеток (например, фибробластов кожи) получить в лабораторных условиях ИПСК, которые в свою очередь могут неограниченно расти в культуре и дифференцироваться в любые типы клеток, в т.ч. нейроны,

столь необходимые для изучения молекулярных механизмов развития нейродегенеративной патологии. На сегодняшний день созданный нами набор клеточных линий является уникальной платформой для изучения БГ. Этот набор клеточных линий может быть использован для создания высокоэффективной системы, направленной на анализ молекулярных механизмов заболевания и поиск новых нейропротекторов методами высокопроизводительного скрининга.

**Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН «Центр клеточных и геномных технологий». Исследование было поддержано грантами: Министерства образования и науки Российской Федерации (ГК № 16.512.11.2103), Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 11-04-01337).**

## Список литературы

1. Иллариошкин С.Н. Наследственные моногенные заболевания нервной системы: молекулярный анализ и клинико-генетические сопоставления: Дис. ... докт. мед. наук. М., 1997.
2. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. и др. Анализ экспансии тринуклеотидных повторов как нового механизма мутации при хорее Гентингтона: теоретические и прикладные аспекты. Генетика 1996; 32: 103–109.
3. Некрасов Е.Д., Лебедева О.С., Честков И.В. и др. Получение и характеристика индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека из фибробластов кожи пациентов с нейродегенеративными заболеваниями. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия 2011; 4: 82–88.
4. Andrew S.E., Goldberg Y.P., Kremer B. et al. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. Nat. Genet. 1993; 4: 398–403.
5. Aziz N.A., Jurgens C.K., Landwehrmeyer G.B. Normal and mutant HTT interact to affect clinical severity and progression in Huntington disease. Neurology 2009; 73: 1280–1285.
6. Bates G., Harper P., Jones L. Huntington's Disease. NY: Oxford University Press, 2002.
7. Bradley C.K., Scott H.A., Chami O. et al. Derivation of Huntington's disease-affected human embryonic stem cell lines. Stem Cells Dev. 2011; 20: 495–502.
8. Britton J.W., Uitti R.J., Ahlskog J.E. et al. Hereditary late-onset chorea without significant dementia: genetic evidence for substantial phenotypic variation in Huntington's disease. Neurology 1995; 45: 443–447.
9. Camnasio S., Carri A.D., Lombardo A. et al. The first reported generation of several induced pluripotent stem cell lines from homozygous and heterozygous Huntington's disease patients demonstrates mutation related enhanced lysosomal activity. Neurobiol. Dis. 2012; 46: 41–51.
10. DiFiglia M., Sapp E., Chase K.O. et al. Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain. Science 1997; 277: 1990–1993.
11. Harper B. Huntington disease. J. R. Soc. Med. 2005; 98: 550–560.
12. Illarioshkin S.N., Igarashi S., Onodera O. et al. Trinucleotide repeat length and rate of progression in Huntington's disease. Ann. Neurol. 1994; 36: 630–635.
13. Juopperi T.A., Kim W.R., Chiang C.H. et al. Astrocytes generated from patient induced pluripotent stem cells recapitulate features of Huntington's disease patient cells. Mol Brain 2012; 5 (1): 17.
14. Kiebertz K., MacDonald M., Shin C. et al. Trinucleotide repeat length and progression of illness in Huntington's disease. J. Med. Genet. 1994; 14: 872–874.
15. Langbehn D.R., Brinkman R.R., Falush D. et al. A new model for prediction of the age of onset and penetrance for Huntington's disease based on CAG length. Clin. Genet. 2004; 65: 267–277.
16. Langbehn D.R., Hayden M.R., Paulsen J.S. CAG-repeat length and the age of onset in Huntington disease (HD): a review and validation study of statistical approaches. Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. 2010; V.153B; P. 397408.
17. Li X.-J., Li S.-H., Sharp A.H. et al. A huntingtin-associated protein enriched in brain with implications for pathology. Nature 1995; 378: 398–402.
18. Park I.H., Arora N., Huo H. et al. Disease-specific induced pluripotent stem cells. Nat Protoc. 2008; 3: 1180–1186.
19. Potter N.T., Spector E.B., Prior T.W. Technical standards and guidelines for Huntington disease testing. Genet. Med. 2004; 6: 61–65.
20. Roizin L., Stellar S., Liu J.C. Neuronal nuclear-cytoplasmic changes in Huntington's chorea: electron microscope investigations. In: Chase T.N., Wexler N.S., Barbeau A. (eds.) Advances in neurology. NY: Raven Press, 1979: 95–122.
21. Rosenblatt A., Liang K.Y., Zhou H. et al. The association of CAG repeat length with clinical progression in Huntington disease. Neurology 2006; 66: 1016–1020.
22. Semaka A., Collins J.A., Hayden M.R. Unstable familial transmissions of Huntington disease alleles with 27–35 CAG repeats (intermediate alleles). Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. 2010; 153B(1): 314–320.
23. Takahashi K., Tanabe K., Ohnuki M. et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell 2007; 131: 861–872.
24. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 2006; 126: 663–676.
25. Telenius H., Kremer H.P.H., Theilmann J. et al. Molecular analysis of juvenile Huntington's disease: the major influence on (CAG)<sub>n</sub> repeat length is the sex of the affected parent. Hum. Mol. Genet. 1993; 2: 1535–1540.
26. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. Cell 1993; 72: 971–983.

## A platform for studies of Huntington's disease on the basis of induced pluripotent stem cells

E.D. Nekrasov, O.S. Lebedeva, E.M. Vasina, A.N. Bogomazova, I.V. Chestkov, S.L. Kiselev, M.A. Lagarkova,  
S.A. Klyushnikov, S.N. Illarioshkin, I.A. Grivennikov

*N.I. Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences;  
Institute of Molecular Genetics, Russian Academy of Sciences;  
Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)*

**Key words:** Huntington's disease, induced pluripotent stem cells, genetic reprogramming

Huntington's disease (HD) is one of the most severe hereditary neurodegenerative disorders caused by CAG repeats expansion in the *HTT* gene. A recently elaborated technology of genetic reprogramming allows obtaining induced pluripotent stem (iPS) cells from fibroblasts and other differentiated somatic cells. These iPS cells can grow in culture and differentiate in any cell types, including neurons, necessary for studies of molecular mechanisms of HD and other neurodegenerative diseases. We obtained, with the use of lentivirus transfection, iPS cells from primary fibroblasts biopsied from three female

patients with HD (42–46 copies of the CAG repeats in the mutant allele). The efficiency of reprogramming was approximately 0.2%. The embryoid bodies were obtained from some clones of iPS cells, and derivatives of all the three embryo layers were shown to be formed as a result of spontaneous iPC cells differentiation. At present, our cell lines represent a unique platform for studies of HD. It may be used for establishing an effective system aimed at discoveries of molecular mechanisms undelaying HD and high-throughput search for novel neuroprotective drugs.

**Контактный адрес:** Гривенников Игорь Анатольевич – докт. биол. наук, проф., зав. лаб. молекулярной генетики соматических клеток ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН. 123182 Москва, пл. Академика Курчатова, д. 2; e-mail: grivigan@mail.ru;

Некрасов Е.Д. – мл. науч. сотр. лаб. генетических основ клеточных технологий ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова» РАН;

Лебедева О.С. – асп. лаб. молекулярной генетики соматических клеток ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН;

Васина Е.М. – ст. науч. сотр. лаб. генетических основ клеточных технологий ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова»;

Богомазова А.Н. – ст. науч. сотр. лаб. генетических основ клеточных технологий ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова»;

Честков И.В. – асп. лаб. генетических основ клеточных технологий ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова»;

Киселев С.Л. – зав. отд. эпигенетики ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова» РАН;

Лагарькова М.А. – зав. лаб. генетических основ клеточных технологий отдела эпигенетики ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова» РАН;

Клюшников С.А. – вед. науч. сотр. V неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Иллариошкин С.Н. – зам. директора по науч. работе, рук. отдела исследований мозга ФГБУ «НЦН» РАМН.

# Зрительная обратная связь – зеркальная терапия в нейрореабилитации

М.А. Назарова, М.А. Пирадов, Л.А. Черникова

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

*Зеркало – важный элемент двигательного обучения и двигательной реабилитации, создающий биологическую визуальную обратную связь во время занятий. Однако зеркальная обратная связь может быть использована и как самостоятельный метод лечения. Зеркальная терапия (ЗТ) – метод, основанный на создании искусственной визуальной обратной связи. ЗТ используется для лечения болевых синдромов, таких как фантомные боли и комплексный региональный болевой синдром 1 и 2 типов, а также двигательной реабилитации больных с гемипарезом после инсульта и после хирургических вмешательств на верхней конечности. Считается, что основным принципом действия ЗТ является восстановление нарушенной обратной афферентации от пораженной/утраченной конечности. В качестве механизмов действия ЗТ в литературе наиболее часто обсуждается роль «зеркальных нейронов», объединяющих в мозге процессы выполнения и восприятия действия. Очевидные плюсы метода ЗТ заключаются в простоте использования, доступности и, что особенно важно, в ориентированности на конкретного пациента.*

**Ключевые слова:** зеркальная терапия, нейрореабилитация, постинсультный гемипарез, визуальная обратная связь

Многие десятилетия неврологи достаточно сдержанно относились к возможности компенсации тяжелых повреждений мозга. Первые публикации, свидетельствующие о высокой пластичности мозга человека, начали появляться в конце 1960-х гг. [3]. За последние 20 лет способность мозга к реорганизации на протяжении всей жизни, как в норме, так и при патологии, была продемонстрирована уже во многих экспериментальных, нейрофизиологических и нейровизуализационных работах [31]. Однако, несмотря на растущий с каждым годом объем информации о резервных возможностях центральной нервной системы, степень восстановления многих больных после повреждения мозга все еще остается незначительной.

Одной из наиболее актуальных проблем нейрореабилитации являются двигательные нарушения. Так, по данным Американской кардиологической ассоциации [32], гемипарез встречается примерно у 85% больных, переживших инсульт, при этом 55–75% пациентов продолжают испытывать двигательный дефицит в руке через год после нарушения мозгового кровообращения (НМК) [44]. В настоящее время постоянно появляются новые методики, способствующие восстановлению утраченных двигательных функций. Однако многие из них являются дорогостоящими и требуют постоянного участия физиотерапевта (инструктора) на протяжении многих недель, и поэтому малодоступны для использования пациентами в домашних условиях. Важно также отметить, что большая часть этих методов применима и эффективна для пациентов с двигательными нарушениями легкой и средней тяжести, в то время как при тяжелых парезах степень восстановления часто остается крайне неудовлетворительной.

В середине 1990-х гг. В. Рамачандраном был предложен метод зеркальной обратной связи для лечения фантомных болей [26]. Его же исследовательской группой через несколько лет было описано использование метода зер-

кальной обратной связи для восстановления движений у больных с гемипарезом после инсульта [1]. Важность зрительной обратной связи в двигательном обучении широко известна, использование же зеркальной обратной связи в качестве самостоятельного средства восстановления движений заслуживает отдельного рассмотрения. Зеркальная терапия уже почти 20 лет успешно применяется и как метод лечения болевых синдромов, и как метод двигательной реабилитации пациентов с гемипарезом после инсульта. К настоящему моменту в странах Европы, США и Японии проведено несколько рандомизированных контролируемых клинических исследований, доказывающих эффективность ЗТ при различных состояниях [18, 27, 44]. Сейчас проводятся исследования с использованием нейрофизиологических и нейровизуализационных методик (функциональная магнитно-резонансная томография – фМРТ, позитронно-эмиссионная томография – ПЭТ, транскраниальная магнитная стимуляция – ТМС, магнитоэнцефалография – МЭГ, электроэнцефалография – ЭЭГ) для выяснения механизмов действия зеркальной терапии [21, 41, 42, <http://www.clinicaltrials.gov>]. В качестве одного из основных механизмов действия ЗТ в литературе чаще всего рассматривается роль «зеркальных нейронов», объединяющих в мозге процессы выполнения и восприятия действия.

## История открытия ЗТ

Феномен фантомных конечностей и болей, связанных с ними, давно привлекал внимание людей: широко известен пример лорда Нельсона, длительное время ощущавшего руку после ее потери в бою и считавшего наличие у себя этого ощущения доказательством существования души. Известно, что 50–80% пациентов, перенесших ампутацию конечности, страдают мучительными болями в области ее фантома [24]. В настоящее время для лечения фантомной боли применяются различные методы, включая хирургические, но ни один из них не является эффективным для всех пациентов. Идея возможного применения зеркальной

обратной связи для лечения фантомной боли появилась в результате эксперимента, который был проведен в 1992 г. Во время исследования профессором В. Рамачандраном тактильной чувствительности у юноши, страдавшего фантомными болями в области ампутированной руки, при прикосновении к щеке больной отметил одновременное ощущение прикосновения к большому пальцу своего фантома. Детальное изучение чувствительности показало наличие подробной тактильной карты отсутствующей кисти на щеке с ипсилатеральной стороны. Наличие перестройки чувствительной карты у вышеописанного пациента было подтверждено с помощью МЭГ: была картирована контралатеральная по отношению к потерянной конечности зона S1 и обнаружено, что зона лица значительно перекрывает зону руки по сравнению с противоположным полушарием [28, 43]. Эти данные стали одними из первых свидетельств возможности масштабных перестроек топографии мозга взрослого человека. Позднее во многих работах были показаны перестройки сенсорных представительства в коре и таламусе на фоне изменения сенсорного входа. Это послужило основанием для следующего предположения: при внезапной потере конечности или резко наступившей неподвижности, как при инсульте, возникает несоответствие эфферентной команды мозга и ответной сенсорной информации о ее выполнении. В таком случае возможно, «обманывая» мозг на уровне сенсорного входа, воздействовать на его реорганизацию.

Эффективность ЗТ была впервые четко показана у пациента, страдавшего постоянными фантомными болями в течение 11 лет. Впервые за эти годы облегчение боли он почувствовал, «увидев» свой фантом в зеркале. Во время занятий ЗТ пациент не только видел свою фантомную руку двигающейся, но и ощущал ее движение. В дальнейшем в течение нескольких недель произошло постепенное исчезновение фантома: сначала на время занятия ЗТ, а затем и полностью [29].

Через несколько лет после введения ЗТ в качестве метода лечения фантомных болей было выдвинуто предположение, что он может также использоваться и для восстановления движений у больных после инсульта. Основанием для этого послужило следующее: известно, что пациенты, у которых до ампутации конечность длительное время была обездвижена, часто жалуются на ощущение того, что их фантом парализован. Возможно, эта связь закрепляется в мозге в виде «функционального паралича» (“learned paralysis”) [27], который, вероятно, может присутствовать как при фантомном параличе, так и быть элементом пареза после инсульта. В 1999 г. было проведено пилотное плацебо-контролируемое исследование эффективности ЗТ при гемипарезе руки у 9 пациентов в хроническом периоде инсульта и продемонстрирована ее эффективность у 6 из них [2]. В дальнейшем было выполнено несколько контролируемых исследований эффективности ЗТ при гемипарезе после инсульта на больших группах пациентов с подострым и хроническим инсультом.

## Технология ЗТ

Для проведения ЗТ необходим только один инструмент – зеркало. Во время занятий ЗТ перед пациентом ставится зеркало отражающей поверхностью в сторону здоровой руки или ноги, ориентированное таким образом, что пациент видит только свою здоровую конечность и ее отражение в зеркале. Пациент смотрит в зеркало, за которым находится его пораженная конечность, видит в нем здоро-

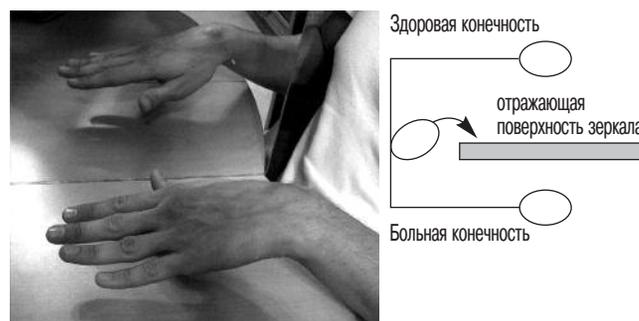


рис. 1: Принципиальная схема проведения зрительной терапии.

ую и старается выполнять синхронные движения обеими руками (ногами) (рис. 1). Таким образом, возникает зрительная иллюзия того, что больная конечность работает так же хорошо, как здоровая. В случае фантомных конечностей пациента просят представлять движение отсутствующей конечности. Для проведения ЗТ у больных после инсульта единого протокола до настоящего времени не существует: в большинстве исследований при проведении ЗТ пациентов просили двигать больной рукой или ногой настолько хорошо, насколько возможно, и представлять ее движение в полном объеме; в некоторых случаях инструктор помогал движению больной конечности. Длительность проведения ЗТ также варьируется. По некоторым данным, наиболее успешным вариантом является длительное (несколько месяцев) проведение ЗТ по 10–15 мин несколько раз в день; каждая процедура проводится не дольше, чем пациенту удастся испытывать ощущение (иллюзию) движения больной конечностью как здоровой [7]. Однако в большинстве исследований эффективности этого метода ЗТ проводилась в следующем режиме: 30-минутный сеанс один раз в день 5 дней в неделю. Общим правилом для проведения процедуры ЗТ является отсутствие каких-либо дополнительных визуальных раздражителей (в т.ч. на отражающейся в зеркале руке не должно быть часов и колец). Зеркало должно быть достаточно большим, чтобы в нем полностью отражалась здоровая конечность, в то время как пораженная конечность должна быть полностью скрыта.

## Области применения ЗТ ЗТ для восстановления движений после инсульта

К настоящему времени эффективность ЗТ показана при таких состояниях, как фантомные боли, комплексный региональный болевой синдром, а также для восстановления движения при гемипарезе после инсульта или при кинезофобии после переломов руки. Для фантомных болей ЗТ является одним из наиболее эффективных способов лечения. Изучается эффективность ЗТ при таких состояниях, как фокальная дистония и таламические боли после инсульта, односторонние тригеминальные боли [27]. Основными условиями использования ЗТ являются: наличие нарушений только с одной стороны и способность больного удерживать внимание на отражении в зеркале.

Изучение эффективности ЗТ при инсульте ведется уже около 15 лет. В 1999 г. было проведено первое плацебо-контролируемое пилотное исследование, продемонстрировавшее эффективность использования ЗТ у больных после инсульта. В контрольной группе пациентов применялась ширма из прозрачного плексигласа, через который пациен-

ты видели движение больной руки [1]. В дальнейшем улучшение двигательных функций на фоне ЗТ у больных после инсульта было описано в нескольких сериях случаев [33, 38, 39]. Улучшение двигательных функций у больных с гемипарезом после инсульта было показано в двух рандомизированных контролируемых исследованиях [40, 44]. Исследование 40 пациентов с парезом в ноге со сроком до 12 месяцев после инсульта [40] показало статистически значимое улучшение по шкале Brunnstom и по моторному индексу FIM по сравнению с контрольной группой. Статистически значимой разницы по модифицированной шкале спастичности Ashworth в том же исследовании получено не было. В другом исследовании 40 пациентов с инсультом давностью менее года и парезом в руке [44] получали ЗТ или плацебо-терапию в виде бимануального тренинга с разделением рук неотражающей поверхностью. Все пациенты получали в то же время стандартную физиотерапию. У пациентов из группы ЗТ было показано статистически значимое улучшение по шкалам Brunnstom и FIM по сравнению с контрольной группой. В третьем рандомизированном контролируемом исследовании у 15 пациентов в подостром периоде инсульта также было показано значимое улучшение двигательной функции руки по шкале Fugl-Meyer в группе ЗТ [18]. В некоторых работах на фоне ЗТ у пациентов с наличием постинсультного локального комплексного болевого синдрома 1-го типа, помимо двигательного улучшения, было также отмечено уменьшение болевого синдрома [23]. Совсем недавно опубликовано исследование, в котором была продемонстрирована эффективность ЗТ у детей с гемиплегией [12].

### Механизмы действия ЗТ

Принципы действия ЗТ не ясны до конца. Существует ряд возможных механизмов действия технологии ЗТ для лечения болевых синдромов и восстановления движения после инсульта. Ниже будут рассмотрены механизмы восстановления движений и посвященные им исследования.

Предполагается, что с помощью ЗТ связи создаются «условия несоответствия» между сигналами проприоцептивной и зрительной сенсорных систем. О важности конфликта между информацией от разных анализаторов известно из работ гештальтпсихологов: особенность человеческого восприятия состоит в том, что зрительная информация важнее, нежели проприоцепция и тактильная чувствительность [11, 30]. Таким образом, используя наиболее значимую для мозга визуальную связь, удастся соединить посылаемый эфферентный стимул с положительным зрительным подкреплением («конечность двигается», «конечность двигается без боли», «прикосновение к конечности не вызывает боли»).

Исследованию конфликта между зрительным и проприоцептивным анализаторами при ЗТ была посвящена работа группы немецких исследователей [7]. В этой работе добровольцы наблюдали за отражением в зеркале одной из рук и выполняли либо синхронные движения обеими руками, либо противофазные движения. Таким образом, создавался конфликт между информацией, поступающей от зрительного и проприоцептивного входов. Методом ПЭТ было продемонстрировано, что префронтальная и первичная моторная кора активировались с обеих сторон при выполнении синхронных движений. Основным результатом при выполнении противофазных движений была большая активация в правой дорсолатеральной префрон-

тальной коре, что, возможно, свидетельствует о важности межполушарной асимметрии для ЗТ.

Первый вероятный механизм действия ЗТ в восстановлении движений после инсульта – это растормаживание структурно сохраненных, но функционально неактивных нейрональных сетей в моторных областях пораженного полушария. Хорошо известно, что в первые дни и недели после острого НМК объем поражения кортикофугальных волокон за счет отека белого вещества больше, чем истинный размер очага, что может приводить к развитию «функциональной компоненты» паралича даже после исчезновения отека. Многие исследования, посвященные изучению механизмов действия зеркальной обратной связи, базируются на гипотезе, что зеркальная иллюзия должна повышать возбудимость или активацию первичной моторной коры, ипсилатеральной по отношению к движущейся руке. Активность и возбудимость моторных зон, ипсилатеральных для движущейся руки, были изучены с помощью методов ТМС [10], МЭГ [41], ЭЭГ [42] и фМРТ [19]. Во всех этих работах проводилось сравнение двух состояний – с наличием зеркальной обратной связи и без нее. В МЭГ и ЭЭГ исследованиях было показано, что зеркальная иллюзия приводит к увеличению активации первичной моторной коры [41, 42]. В то же время в нескольких работах с использованием метода ТМС влияния зеркальной иллюзии на возбудимость моторной коры показано не было [9, 10]. Таким образом, имеющиеся на настоящий момент данные о механизмах действия ЗТ противоречивы. Важным ограничением вышеуказанных работ также является то, что большинство из них выполнено на здоровых добровольцах.

Второй механизм, вероятно, обуславливающий эффективность ЗТ для восстановления движений после инсульта – стимуляция моторного воображения с помощью визуальной обратной связи. В литературе принято разделять моторное воображение на две компоненты: визуальную и кинестетическую. При ЗТ к воображению добавляется визуальная положительная обратная связь. К настоящему времени эффективность моторного воображения (мысленного выполнения движений) для формирования двигательных навыков уже показана во многих исследованиях как у здоровых людей [20], так и при патологии. Появляется все больше работ, в которых оценивается эффективность моторного воображения у больных с двигательными нарушениями [25]. Экспериментально показано, что у здоровых людей при воображении движения активируются те же области мозга, что и при выполнении движения, но с несколько меньшей степенью вовлеченности области М1 и с некоторой разницей в топографии [17, 34, 36]. У пациентов с хорошим восстановлением после подкоркового инсульта при моторном воображении отмечена активация первичной моторной коры со стороны поражения [35]. При этом показано, что у больных с поражением первичной моторной области способность к воображению движения сохраняется [14, 15]. Использование моторного воображения в нейрореабилитации актуально в связи с тем, что оно может применяться у больных с пlegией. ЗТ является способом обучения моторному воображению больных и может быть использована самостоятельно, а может применяться в комплексе с другими технологиями, основанными на воображении движения, например, такими как реабилитационный интерфейс мозг–компьютер. Важность воображения для реализации эффекта ЗТ была продемонстрирована в одной из японских работ с использованием метода ТМС, где на 6 добро-

вольцах было показано увеличение возбудимости ипсилатеральной коры только при сочетании зеркальной обратной связи с воображением движения [8].

Третьим возможным механизмом ЗТ является активация так называемых «зеркальных нейронов», задействованных как при выполнении действия, так и при наблюдении за данным действием. Эти нейроны были впервые обнаружены у макаков в вентральной премоторной коре (область F5) в начале 1990-х гг. [5]. В дальнейшем было показано, что зеркальные нейроны организованы в мозге в две основные группы: первая включает премоторную кору и париетальную область, вторая – островок и переднюю цингулярную кору [4]. Зеркальные нейроны участвуют во взаимодействии различных модальностей: зрения, проприоцепции, слуха и моторных команд, что дает возможность предполагать их вероятную роль в механизме действия ЗТ у больных после инсульта. Возможно, при инсульте в пораженном полушарии может сохраняться часть функционально неактивных зеркальных нейронов. Тогда можно предположить, что визуальная обратная связь при ЗТ стимулирует эти нейроны, давая возможность наблюдать «активное» движение пораженной конечности. Гипотеза о роли зеркальных нейронов в восстановлении движений получила подтверждения в работе группы Buccino (2007) [6]. В этой работе пациентам с гемипарезом после инсульта демонстрировали видео движений, выполняемых здоровыми добровольцами, а далее просили их выполнить те же движения паретичной конечностью. Данная технология показала свое преимущество по сравнению с выполнением тех же физических упражнений, но с демонстрацией геометрических символов вместо видеозаписи движений. Принципиальным для активации зеркальных нейронов, в т.ч. с помощью ЗТ, по-видимому, является выполнение движений с определенной целью. В исследовании на обезьянах показано, что в премоторной коре при выполнении движений с участием одних и тех же мышц, но разных по характеру действий (схватывание, почесывание) работают различные нейроны. Большая часть париетальной и премоторной коры кодирует именно определенные двигательные акты, даже в первичной моторной коре около 40% нейронов отвечают не за сокращение отдельных мышц, а за выполнение различных движений [16, 37].

Изучению роли зеркальных нейронов в ЗТ посвящены фМРТ работы группы из Нидерландов. В 2009 г. на 18 добровольцах при использовании фМРТ с зеркальной обратной связью не было выявлено никакой дополнительной активации в сенсомоторных зонах, но была обнаружена активация верхней височной извилины [19], которая, как полагают, включена в «зеркальную» систему мозга [13]. Недавно этими же исследователями была опубликована работа, в которой механизм ЗТ изучался на группе пациентов с гемипарезом в хронической стадии инсульта: было проведено фМРТ-исследование бимануальных и односторонних движений руками в условиях наличия или отсутствия зеркальной обратной связи [21]. Было показано, что при бимануальных движениях в условиях зеркальной обратной связи у пациентов повышается активация в области предклинья и задней цингулярной коры – регионах, ассоциированных с пространственным вниманием и самовосприятием. При этом дополнительной активации в моторных зонах и зонах, где предположительно находятся зеркальные нейроны у человека, обнаружено не было. В последней работе, опубликованной этой группой, была впервые показана корковая реорганизация, связанная с ЗТ у больных в хронической стадии инсульта. Было выявлено изменение баланса активации в

сторону первичной моторной коры пораженного полушария в группе ЗТ (взвешенная разница индексов латерализации между группами  $0,40 \pm 0,39$ ,  $p < 0,05$ ) [22], при этом на данном этапе исследования активации «зеркальных» областей мозга при ЗТ выявлено не было.

Еще одним часто обсуждаемым механизмом восстановления движения, который может быть активирован с помощью ЗТ, является включение ипсилатерального кортикоспинального тракта. Роль ипсилатерального тракта, как в норме, так и в процессе восстановления, малопонятна. До сих пор даже неясно, является ли этот путь возбуждающим или тормозным, и почему сохраненный ипсилатеральный тракт обычно не берет на себя функцию поврежденного контралатерального. Предполагается, что обратная визуальная связь работает частично за счет вовлечения до этого неактивного ипсилатерального пути [27]. Интересным представляется исследование степени вовлеченности ипсилатерального тракта у больных с разной степенью ответа на ЗТ.

Таким образом, исследования механизмов ЗТ ведутся в настоящее время по всему миру, однако многое остается неясным. Стоит отметить, что большая часть работ, посвященных действию ЗТ, до сих пор проводилась на здоровых добровольцах. При патологии наиболее активно изучается механизм действия ЗТ при фантомных болях: так, в настоящее время проводится большое фМРТ-исследование механизмов ЗТ у больных с фантомными конечностями, финансируемое Министерством обороны США ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), NCT00662415). Изучение механизмов влияния визуальной обратной связи, совмещенной с воображением движения, для восстановления двигательных функций только начинается.

## Заключение

Эффективность метода ЗТ для лечения болевых синдромов и для восстановления движений после инсульта показана во многих работах. Метод ЗТ уже активно применяется в составе комплексной реабилитации после инсульта во многих странах мира. Информации о данной методике в русскоязычной медицинской печати практически нет.

Важно подчеркнуть, что одним из основных достоинств ЗТ является возможность ее использования у больных с тяжелой степенью моторного дефицита, вплоть до плегии. Вариабельность результатов исследований эффективности ЗТ указывает на то, что данная процедура, по-видимому, является в неодинаковой степени эффективной для различных групп больных в зависимости от локализации очага и давности инсульта. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования для определения групп пациентов, которым ЗТ может быть показана в первую очередь. В то же время, ввиду простоты, доступности и безопасности данной методики, нет никаких причин, по которым она не могла бы быть введена как рутинная процедура в комплексе других методов двигательной нейрореабилитации.

Представляется интересным проведение дальнейших исследований механизмов действия ЗТ при инсульте. Тот факт, что в методе ЗТ соединяются технологии воображения движения и положительной визуальной обратной связи, делает его особенно привлекательным в изучении процесса восстановления после инсульта у больных с умеренным и грубым двигательным дефицитом.

## Список литературы

1. *Altschuler E.L., Wisdom S.B., Stone L. et al.* Rehabilitation of hemiparesis after stroke with a mirror. *Lancet* 1999; 353: 2035–2036.
2. *Altschuler E.L., Ramachandran V.S.* A simple method to stand outside oneself. *Perception* 2007; 36: 632–634.
3. *Bach-y-Rita P.* Sensory plasticity. Applications to a vision substitution system. *Acta Neurol. Scand.* 1967; 43: 417–426.
4. *Cattaneo L., Rizzolatti G.* The mirror neuron system. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 557–560.
5. *di Pellegrino G., Fadiga L., Fogassi L. et al.* Understanding motor events: a neurophysiological study. *Exp. Brain Res.* 1992; 91: 176–180.
6. *Ertelt D., Small S., Solodkin A. et al.* Action observation has a positive impact on rehabilitation of motor deficits after stroke. *Neuroimage* 2007; 36 (Suppl. 2): 164–173.
7. *Fink G.R., Marshall J.C., Halligan P.W. et al.* The neural consequences of conflict between intention and the senses. *Brain* 1999; 122: 497–512.
8. *Fukumura K., Sugawara K., Tanabe S. et al.* Influence of mirror therapy on human motor cortex. *Int. J. Neurosci.* 2007; 117: 1039–1048.
9. *Funase K., Tabira T., Higashi T. et al.* Increased corticospinal excitability during direct observation of self-movement and indirect observation with a mirror box. *Neurosci. Lett.* 2007; 419: 108–112.
10. *Garry M.I., Loftus A., Summers J.J.* Mirror, mirror on the wall: viewing a mirror reflection of unilateral hand movements facilitates ipsilateral M1 excitability. *Exp. Brain Res.* 2005; 163: 118–122.
11. *Gibson J.J.* Observations on active touch. *Psych. Rev.* 1962; 69: 477–491.
12. *Gyax M.J., Schneider P., Newman C.J.* Mirror therapy in children with hemiplegia: a pilot study. *Dev. Med. Child Neurol.* 2011; 53: 473–476.
13. *Iacoboni M., Dapretto M.* The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006; 7: 942–951.
14. *Johnson S.H.* Imagining the impossible: intact motor representations in hemiplegics. *Neuroreport* 2000; 11: 729–732.
15. *Johnson S.H., Sprehn G., Saykin A.J.* Intact motor imagery in chronic upper limb hemiplegics: evidence for activity-independent action representations. *J. Cogn. Neurosci.* 2002; 14: 841–852.
16. *Kakei S., Hoffman D.S., Strick P.L.* Muscle and movement representations in the primary motor cortex. *Science* 1999; 285: 2136–2139.
17. *Lotze M., Halsband U.J.* Motor imagery. *Physiol. Paris.* 2006; 99: 386–395.
18. *Matsuo A., Tezuka Y., Morioka S. et al.* Mirror therapy accelerates recovery of upper limb movement after stroke: a randomized cross-over trial. In: Sixth World Stroke Conference. Vienna, 2008 (Abstract).
19. *Matthys K., Smits M., Van der Geest J.N. et al.* Mirror-induced visual illusion of hand movements: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2009; 90: 675–681.
20. *Meister I.G., Krings T., Foltys H. et al.* Playing piano in the mind—an fMRI study on music imagery and performance in pianists. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 2004; 19: 219–228.
21. *Michielsen M.E., Smits M., Ribbers G.M. et al.* The neuronal correlates of mirror therapy: an fMRI study on mirror induced visual illusions in patients with stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2011; 82: 393–398.
22. *Michielsen M.E., Selles R.W., van der Geest J.N. et al.* Motor recovery and cortical reorganization after mirror therapy in chronic stroke patients: a phase II randomized controlled trial. *Neurorehabil. Neural. Repair* 2011; 25: 223–233.
23. *Moseley G.L., Parsons T.J., Spence C.* Visual distortion of a limb modulates the pain and swelling evoked by movement. *Curr. Biol.* 2008; 18: R1047–R1048.
24. *Nikolajsen L., Ilkjaer S., Christensen J.H. et al.* Pain after amputation. *Br. J. Anaesth.* 1998; 81: 486.
25. *Page S.J., Levine P., Leonard A.* Mental practice in chronic stroke: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Stroke* 2007; 38: 1293–1297.
26. *Ramachandran V.S., Rogers-Ramachandran D., Cobb S.* Touching the phantom limb. *Nature* 1995; 377: 489–490.
27. *Ramachandran V.S., Altschuler E.L.* The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function. *Brain* 2009; 132: 1693–1710.
28. *Ramachandran V.S.* Behavioral and magnetoencephalographic correlates of plasticity in the adult human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993; 90: 10413–10420.
29. *Ramachandran V.S.* Plasticity and functional recovery in neurology. *Clin. Med.* 2005; 5: 368–373.
30. *Rock I., Victor J.* Vision and touch: an experimentally created conflict between the two senses. *Science* 1964; 143: 594–596.
31. *Rossini P.M., Altamura C., Ferreri F. et al.* Neuroimaging experimental studies on brain plasticity in recovery from stroke. *Eura Medicophys.* 2007; 43: 241–254.
32. *Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al.* Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37: 577–617.
33. *Sathian K., Greenspan A.I., Wolf S.L.* Doing it with mirrors: a case study of a novel approach to neurorehabilitation. *Neurorehabil. Neural. Repair* 2000; 14: 73–76.
34. *Sharma N., Pomeroy V.M., Baron J.C.* Motor imagery: a backdoor to the motor system after stroke? *Stroke* 2006; 37: 1941–1952.
35. *Sharma N., Simmons L.H., Jones P.S. et al.* Motor imagery after subcortical stroke: a functional magnetic resonance imaging study. *Stroke* 2009; 40: 1315–1324.
36. *Simmons L., Sharma N., Baron J.C. et al.* Motor imagery to enhance recovery after subcortical stroke: who might benefit, daily dose, and potential effects. *Neurorehabil. Neural Repair* 2008; 22: 458–467.
37. *Spinks R.L., Kraskov A., Brochier T. et al.* Selectivity for grasp in local field potential and single neuron activity recorded simultaneously from M1 and F5 in the awake macaque monkey. *J. Neurosci.* 2008; 28: 10961–10971.
38. *Stevens J.A., Stoykov M.E.* Using motor imagery in the rehabilitation of hemiparesis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2003; 84: 1090–1092.
39. *Stevens J.A., Stoykov M.E.* Simulation of bilateral movement training through mirror reflection: a case report demonstrating an occupational therapy technique for hemiparesis. *Top Stroke Rehabil.* 2004; 11: 59–66.
40. *Subbeyaz S., Yavuzer G., Sezer N. et al.* Mirror therapy enhances lower-extremity motor recovery and motor functioning after stroke: a randomized controlled trial. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2007; 88: 555–559.
41. *Tominaga W., Matsubayashi J., Deguchi Y. et al.* A mirror reflection of a hand modulates stimulus-induced 20-Hz activity. *Neuroimage* 2009; 46: 500–504.
42. *Touzaline-Chretien P., Dufour A.* Motor cortex activation induced by a mirror: evidence from lateralized readiness potentials. *J. Neurophysiol.* 2008; 100: 19–23.
43. *Yang T.T., Gallen C., Schwartz B. et al.* Sensory maps in the human brain. *Nature* 1994; 368: 592–593.
44. *Yavuzer G., Selles R., Sezer N. et al.* Mirror therapy improves hand function in subacute stroke: a randomized controlled trial. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2008; 89: 393–398.

## Mirror visual feedback – mirror therapy in neurorehabilitation

M.A. Nazarova, M.A. Piradov, L.A. Chernikova

*Research Center of Neurology Russian Academy of Medical Science (Moscow)*

**Key words:** mirror therapy, neurorehabilitation, stroke hemiparesis, visual feedback

Mirror is a well-established tool in the movement rehabilitation, providing real-time visual feedback to assist in the retraining. However, mirror visual feedback may be used also in therapy in its own right. The “mirror therapy” (MT) is a method based on creating artificial visual feedback. MT was proposed for treating pain syndrome, such as phantom pain and complex regional pain syndrome of type 1 and 2, as well as for motor rehabilitation

in stroke patients with hemiparesis and in patients after arm surgery. The main principle of MT is thought to be restoration of damaged feedback from ill/amputated limb. One of possible mechanisms of MT is activation of “mirror neurons”, acting both during execution and observation of action. Clear advantages of MT are its simplicity, availability and, most importantly, its patient-directed character.

**Контактный адрес:** Назарова Мария Александровна – асп. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-20-10; e-mail: chantante@gmail.com;

Пирадов М.А. – зам. директора по научной работе, зав. отд. реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Черникова Л.А. – гл. науч. сотр. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБУ «НЦН» РАМН.

# Модели гематоэнцефалического барьера *in vitro*: современное состояние проблемы и перспективы

А.В. Моргун, Н.В. Кувачева, Ю.К. Комлева, Е.А. Пожиленкова, И.А. Кутищева, Е.С. Гагарина, Т.Е. Таранушенко, А.В. Озерская, О.С. Окунева, А.Б. Салмина

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск)

В обзоре рассматриваются существующие экспериментальные модели гематоэнцефалического барьера *in vitro*, применяемые для исследований проницаемости и межклеточных взаимодействий. В настоящее время для указанных целей применяются монослойные, многослойные и компьютерные модели. Первично выделенные клетки, входящие в состав моделей *in vitro*, могут быть мозгового и немозгового происхождения. Также используются перевиваемые линии клеток и со-культуры клеток.

**Ключевые слова:** гематоэнцефалический барьер, экспериментальные модели, центральная нервная система, астроциты, нейроны, перициты, межклеточные взаимодействия

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) осуществляет активное взаимодействие между кровотоком и центральной нервной системой (ЦНС). Изучение механизмов функционирования ГЭБ – одна из ключевых задач, решение которой имеет не только фундаментальное, но и прикладное значение. Известно, что физиологическая проницаемость ГЭБ нарушается при различных видах патологии ЦНС (ишемия, гипоксия головного мозга, травмы и опухоли, нейродегенеративные заболевания), причем изменения проницаемости носят избирательный характер и зачастую являются причиной неэффективной фармакотерапии [8].

## Клеточные элементы ГЭБ и механизмы транспорта соединений через барьер

Анатомические элементы, из которых складывается структура барьера, не только защищают мозг, но и регулируют его жизнедеятельность, питание, выведение продуктов обмена веществ. Этими элементами являются функционально и анатомически связанные между собой эндотелиоциты капилляров головного мозга, астроциты, нейроны и перициты, в последнее время объединяемые понятием «нейроваскулярная единица» [40].

**Эндотелиоциты.** Эндотелиоциты капилляров головного мозга значительно отличаются от эндотелия других органов и тканей организма. Именно им отводится основная роль непосредственной регуляции проницаемости ГЭБ. Основные отличия эндотелиоцитов ГЭБ и периферических сосудов представлены в табл. 1. Кроме указанных особенностей, эндотелиоцитами ГЭБ секретируются вещества, регулирующие функциональную активность стволовых клеток ЦНС в постнатальном периоде (лейкемия-ингибирующий фактор – LIF, нейротрофический фактор мозга – BDNF, фактор роста фибробластов – FGF, инсулиноподобный фактор роста – IGF, сосудистый эндотелиальный фактор роста – VEGF, интерлейкин-8 – IL-8 и др.).

В дополнение к физическому барьеру, сформированному взаимодействующими клетками, ГЭБ имеет высокое электрическое сопротивление, которое формирует электрический барьер для полярных веществ и ионов, проникновение которых в паренхиму мозга осуществляется посредством пассивной диффузии или активного транспорта. Указанное электрическое сопротивление формируется, в основном, эндотелиоцитами – так называемое трансэндотелиальное электрическое сопротивление (Transendothelial Electrical Resistance – TEER).

В физиологических условиях электрическое сопротивление составляет более 1000 Ом/см<sup>2</sup> [38]. При этом отмечается четкая обратная зависимость между его величиной и

таблица 1: Сравнительная характеристика эндотелиальных клеток ГЭБ и периферических сосудов.

Свойство/показатель	Эндотелий ГЭБ	Периферический эндотелий
Плотные контакты	присутствуют	отсутствуют
Пиноцитоз	снижен	выраженный
Фенестрации	отсутствуют	присутствуют в большом количестве
Электрическое сопротивление	высокое (>1000 Ом/см <sup>2</sup> )	низкое (<100 Ом/см <sup>2</sup> )
Периваскулярное пространство	маленькое	большое
Щелочная фосфатаза	присутствует	отсутствует
γ-глутамилтранспептидаза	присутствует	отсутствует
Моноаминоксидаза	присутствует	отсутствует
Транспортеры глюкозы	присутствуют	отсутствуют
Внутриклеточный пул митохондрий	10% и более	менее 5%
Рецепторы инсулина	присутствуют	отсутствуют
Рецепторы трансферина	присутствуют	отсутствуют

проницаемостью ГЭБ, а также прямая зависимость между количеством эндотелиальных клеток и плотностью их контактов.

**Перициты.** Перициты являются удлинёнными клетками, расположенными вдоль продольной оси капилляра, которые своими многочисленными отростками охватывают капилляры и посткапиллярные венулы, контактируют с эндотелиальными клетками и аксонами нейронов. Для цитоплазмы перицитов характерно наличие фибриллярных элементов и микропиноцитозных пузырьков, на мембранах которых выявляется АТФ-азная активность. Перициты передают нервный импульс от нейрона на эндотелициты, что приводит к накоплению или потере клеткой жидкости. Это, в свою очередь, приводит к изменению просвета сосудов [66]. В настоящее время перициты считаются малодифференцированными клеточными элементами, участвующими в ангиогенезе, эндотелиальной пролиферации и воспалительных реакциях [33], оказывают стабилизирующий эффект на новые сформировавшиеся сосуды и приостанавливают их рост, влияют на пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток. Именно перициты способствуют окончательному развитию сосудов и переходу их в стабильное состояние. В случае отсутствия перицитов отмечается эндотелиальная гиперплазия, патологическая васкуляризация головного мозга и повышенная проницаемость ГЭБ [5].

**Астроциты.** Работа всех транспортных систем ГЭБ контролируется астроцитами [3]. Эти клетки окутывают своими окончаниями сосуды и контактируют непосредственно с эндотелиоцитами [28], оказывают существенное влияние на формирование плотных контактов между эндотелиоцитами и определяют их свойства [2, 83]. При этом эндотелиоциты приобретают способность к повышенной экстружии ксенобиотиков из ткани мозга [45]. Астроциты, так же как и перициты, являются посредниками в передаче регулирующих сигналов от нейронов к эндотелиоцитам сосудов [7] через кальций-опосредованные и пуринергические взаимодействия [100]. Они вырабатывают различные нейроактивные вещества, включая нейропептиды, факторы роста, эйкозаноиды и стероиды [60], регулируют проницаемость воды через ГЭБ посредством белка аквапорина (AQP4). Максимальная экспрессия указанного белка обнаружена в местах контакта астроцитов с эпителиоцитами [74]. Большое число астроцитов вокруг сосудов можно объяснить повышенной потребностью нейронов в глюкозе и особенностями нейрон-астроцитарных взаимодействий. Астроциты экспрессируют транспортеры глюкозы, конвертируют глюкозу в лактат и доставляют его к нейронам [84], осуществляя важную роль в нейрон-астроглиальном метаболическом сопряжении.

**Нейроны.** Капилляры мозга иннервируются норадреналин-, серотонин-, ацетилхолин- и ГАМК-ергическими нейронами [40]. Нейроны входят в состав нейроваскулярной единицы и оказывают существенное влияние на функции ГЭБ. Они индуцируют экспрессию ГЭБ-ассоциированных белков в эндотелиоцитах, регулируют просвет сосудов головного мозга и проницаемость ГЭБ [86].

Таким образом, все клетки-компоненты ГЭБ находятся в тесной анатомической и функциональной связи между собой (рис. 1), что и обеспечивает уникальность данного биологического барьера.

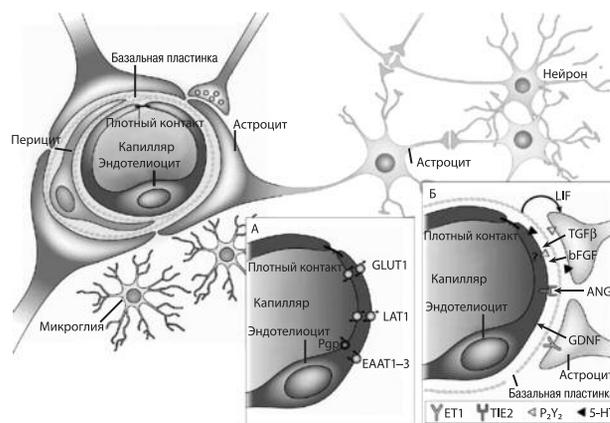


рис. 1: Общая схема строения ГЭБ и основные медиаторы, обеспечивающие межклеточные взаимодействия [3].

А) EAAT1–3 – транспортеры глутамата 1–3; GLUT1 – переносчик глюкозы 1; LAT1 – система крупных нейтральных аминокислот; Pgp – гликопротеин P;  
 Б) 5-HT – серотонин; ANG1 – ангиопозитин 1; bFGF – основной фактор роста фибробластов; ET1 – эндотелин 1; GDNF – глиальный нефротрофический фактор; LIF – лейкоингибирующий фактор; P<sub>2</sub>Y<sub>2</sub> – пуринергический рецептор; TGF-β – трансформирующий фактор роста бета-β; TIE2 – эндотелиальный рецептор тирозинкиназы 2.

Поступление определенных эндогенных соединений в мозг осуществляется посредством различных транспортных механизмов (пассивный транспорт – диффузия, активный – требующий энергии). Диффузия соединений через плазматическую мембрану эндотелиальных клеток зависит от их физико-химических свойств (растворимость в липидах, молекулярная масса, электрический заряд и степень ионизации). S.I. Rapoport и соавт. описали взаимосвязь между диффузией через ГЭБ и растворимостью соединений в липидах [68]. Жирорастворимые вещества легко проникают в плазматическую мембрану эндотелиальных клеток и так же легко уравниваются между тканями мозга и сосудами [13]. Показана тесная корреляция липидной растворимости соединений и их гематоэнцефалической проницаемости [87].

Однако не все липофильные соединения легко проникают через ГЭБ. Идентифицированы многообразные специальные комплексы, осуществляющие активный транспорт определенных веществ в мозг и, таким образом, поддерживающие постоянство химического гомеостаза в ЦНС [22].

### Патофизиология гематоэнцефалического барьера при заболеваниях ЦНС

При нормальном функционировании ГЭБ не только регулирует поступление лекарственных или эндогенных веществ в мозг, но и контролирует трансбарьерную миграцию клеток. Нормально функционирующий слой клеток эндотелия обеспечивает тромборезистентную поверхность, что предотвращает адгезию лейкоцитов, тромбоцитов и активацию факторов коагуляции, изолирует мозг от контроля иммунной системы и позволяют лишь некоторым мононуклеарным клеткам (например, активированным Т-клеткам) мигрировать в ЦНС.

таблица 2: Примеры заболеваний и соответствующих патофизиологических механизмов, связанных с нарушением проницаемости ГЭБ.

№	Заболевание	Изменения ГЭБ	
		Патологические факторы и процессы	Результат
1	Рассеянный склероз	Повышение уровня цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО, в ликворе; увеличение молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1 на эндотелиоцитах; активация В-лимфоцитов. Образование пор в эндотелиоцитах, увеличение числа мультивезикулярных телец и пузырьков в эндотелиоцитах; разрыв плотных контактов, индуцированный фибринолизом	Синтез антител к миелину, формирование очагов воспалительной демиелинизации
2	Бактериальный менингит	Проникновение ряда бактерий (чаще всего <i>Hemophilus influenzae</i> , <i>Necisseria meningitidis</i> и др.), через ГЭБ в ткани ЦНС и ликвор, их размножение. Отек мозга, повышение внутричерепного давления и изменения мозгового кровотока. Проникшие в ткань мозга лейкоциты запускают воспалительный процесс, в результате которого защитные механизмы ГЭБ становятся недостаточными для контроля других бактерий и инфекций	Воспаление, выделение цитокинов, преимущественно ИЛ-6 и ФНО. Дегенерация нейронов, повреждение зрительной, слуховой и других систем
3	Ишемия	Увеличение продукции свободных радикалов, (таких как супероксид и NO), прооксидантов, протеолитических ферментов и цитокинов в ткани мозга. Повреждение клеток глии или нейронов, разрушение мембран и увеличение повторного регионального мозгового кровотока; развитие цитотоксического отека	Периваскулярные воспалительные реакции, в которых ГЭБ может играть определенную роль при выработке хемоаттрактантов
4	Болезнь Альцгеймера	Периваскулярные макрофаги, гипертрофия астроцитов и микроглии; появление ИЛ-1 на ранних этапах болезни и его влияние на синтез предшественника бета-амилоида, накопление бета-амилоида в нейронах; накопление молекул адгезии ICAM-1 в мозге на эндотелиоцитах; проникновение лимфоцитов в ткань головного мозга и их участие в воспалительных реакциях, характерных для болезни Альцгеймера	Некротические изменения в эндотелиальных клетках, нарушения в микроциркуляторном русле, включая изменения базальной мембраны, определенных рецепторов и белков, связанных с эндотелиоцитами

Низкая экспрессия основных антигенов комплекса гистосовместимости, небольшое количество антиген-презентирующих клеток, а также особенности лимфоциркуляции делают ЦНС изолированной от воздействия иммунной системы [39, 93]. Однако при воспалении наблюдается массивная миграция лейкоцитов в ткань мозга (рассеянный склероз – РС, энцефалит и т.д.) [4, 49]. Миграция мононуклеаров в ЦНС часто сопровождается увеличением потока сывороточных белков, которые транспортируются в ликвор. Кроме того, эндотелиоциты мозга, клетки микроглии и периваскулярные макрофаги в конечном итоге вовлекаются в нейроиммунный ответ [22]. Барьерная функция ГЭБ может коренным образом измениться при различных заболеваниях ЦНС: в этих условиях повышенную проницаемость ГЭБ связывают с открытием плотных контактов, активностью пиноцитоза и формированием трансэндотелиальных каналов [46]. При большинстве заболеваний ЦНС описывается воспалительный процесс,

затрагивающий микроциркуляторное русло, вызывающий активацию глиальных клеток и секрецию медиаторов воспаления в клетках. При этом на эндотелиоцитах увеличивается экспрессия молекул адгезии, что способствует проникновению лейкоцитов в мозговую ткань. Таким образом, дисфункция эндотелиальных клеток ГЭБ является основой для возникновения и прогрессирования заболеваний ЦНС. Например, увеличение эндотелиоцитами продукции ИЛ-6 и некоторых других медиаторов предполагает, что эти медиаторы участвуют в передаче воспалительного сигнала и на другие клетки ЦНС [2, 49, 67, 88]. Наличие цитокинов в ликворе описано при болезни Альцгеймера и шизофрении [40]. Помимо этого, при прогрессировании этих заболеваний наблюдается увеличение пассивного транспорта веществ через открывшиеся плотные контакты, повышение везикулярного транспорта.

В табл. 2 представлены некоторые заболевания и ключевые механизмы, ассоциированные с изменениями проницаемости ГЭБ.

В настоящее время существует ряд моделей ГЭБ, выбор которых определяется задачами, поставленными перед исследователем. Их можно разделить на модели *in vivo*, *in vitro* и *in silico*.

### Модели *in vivo*

**Радиоизотопные методы.** Одним из первых методов оценки проницаемости ГЭБ была методика внутривенного введения изучаемого вещества в организм животных. Согласно этой модели, животным однократно вводят болюс радиоактивных меченых веществ в периферические сосуды, после чего животное декапитуруют и проводят исследование мозга [55]. Разновидностью такой модели является регистрация степени поглощения изучаемых веществ тканями мозга при длительном введении вещества в организм животного. В дальнейшем для исключения влияния метаболизма изучаемого вещества в других органах и тканях было предложено введение радиоактивного вещества в общую сонную артерию животного [62, 64]. Указанная методика позволяет анализировать такие параметры, как рН, осмотическое давление, способность веществ связываться с белками [11].

Еще одним методом исследования особенностей проницаемости и распространения веществ в головном мозге в естественных условиях является использование позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Помимо самого факта проникновения вещества через ГЭБ с помощью ПЭТ можно установить конкретную область проникновения, а также область накопления вещества в головном мозге [91]. Существенным ограничивающим фактором использования этого метода является короткий период полураспада изотопов, высокая стоимость используемого оборудования и отсутствие возможности определения проницаемости исходного вещества и его метаболитов [12].

**Зондовые методы.** Следующим шагом развития радиоизотопных моделей стало использование микрозондов, которые имплантировались в мозг животных. После введения исследуемых веществ в периферические сосуды зонд, находящийся в головном мозге, регистрировал концентрацию вещества и передавал информацию на регистрирующую аппаратуру. Преимущество данного метода заключается в возможности многократного использования зондов,

а также проведение исследований на свободно двигающихся животных. Основным недостатком является нестабильность результатов, зависящая от локализации зонда и от степени травматизации животного при проведении процедуры имплантации [1, 95].

### Модели *in vitro*

Модели *in vitro* основаны, главным образом, на методах культивирования клеток-компонентов ГЭБ. Одними из лучших моделей ГЭБ *in vitro* считаются те, в которых эндотелиальные клетки сосудов головного мозга со-культивируют с астроцитами и/или перицитами. В целом же все модели *in vitro* можно классифицировать следующим образом.

По количеству видов культивируемых клеток в модели:

1. Моноклеточные модели (культивирование одного вида клеток).
2. Мультиклеточные модели (со-культивирование двух и более видов клеток).

В зависимости от источника используемых клеток:

1. Модели, основанные на клетках немозгового происхождения.
2. Модели, основанные на клетках мозгового происхождения:
  - первично-выделенные клетки;
  - клеточные линии.
3. Комбинированные модели.

По фактору учета (имитации) кровотока:

1. Статические модели – клетки находятся в неподвижной среде. В таких моделях не учитывается влияние движения крови или питательных сред.
2. Динамические модели, в которых имитируется кровоток.

Все существующие модели для исследования межклеточных взаимодействий, проницаемости, развития и репарации ГЭБ обладают определенными недостатками и ограничениями, различной степенью сложности их получения и использования.

### Модели, основанные на клетках немозгового происхождения

В настоящее время имеется значительное количество публикаций, где описывается использование различных типов эпителиальных клеток и эндотелиоцитов немозгового происхождения при изучении различных функций ГЭБ. Принципиально такие модели представлены монокультурой эпителиоцитов или эндотелиоцитов. Их легко получить и поддерживать [96]. В них прослеживаются определенные общие характеристики с ГЭБ. Однако они не могут считаться полноценными моделями ГЭБ и использоваться для исследований межклеточных взаимодействий разных видов клеток, с учетом значительных отличий в функциональной активности эндотелия сосудов мозга и периферических органов и тканей.

*Модель на основе линии MDCK (Madin Darby canine kidney).* MDCK – культура клеток почки собаки. Такие модели относительно широко используются для изучения пара-

целлюлярной проницаемости [14, 53, 54, 59, 90]. Общими чертами ее и ГЭБ является наличие плотных контактов, клаудинов и окклюдина. Наряду с этим между MDCK и эндотелиоцитами головного мозга есть ряд отличий. Так, основной белок в клетках MDCK – клаудин-1, тогда как в эндотелиоцитах мозга – клаудин-5. Кроме этого, в эндотелиоцитах отсутствует белок ZO-3, который обнаружен в MDCK [96]. Тем не менее на модели MDCK могут, с некоторыми ограничениями, проводиться исследования парацеллюлярной проницаемости. Кроме того, из-за простоты культивирования и возможности трансфекции модифицированные клетки MDCK используются и для решения других задач – изучения рецепторов липопротеинов низкой плотности, молекулярных механизмов лекарственной устойчивости и т.д. [59, 90]. На этой модели исследовано более ста различных лекарственных веществ.

*Модель с использованием пуповинных эндотелиальных клеток человека (HUVEC).* Преимущество модели HUVEC состоит в том, что это линия клеток человека, и на ней удобно исследовать особенности развития, миграции, проницаемости эндотелиоцитов человека [48]. Однако эти немозговые клетки не полностью имитируют эндотелиоциты ЦНС.

### Модели на основе клеток мозгового происхождения

Одним из ключевых моментов, позволивших создавать модель ГЭБ *in vitro*, стало появление методики успешной изоляции капилляров головного мозга с последующим культивированием эндотелиоцитов сосудов головного мозга [25, 65]. В конце 1980-х гг. стало известно о важной регулирующей роли астроцитов на функции эндотелиоцитов ГЭБ [6], после чего появились модели со-культур эндотелиоцитов и астроцитов [73]. С этого времени началась разработка и использование комбинированных клеточных культур на основе эндотелиоцитов и клеток глии как основного типа модели ГЭБ.

В настоящее время используются культуры эндотелиальных клеток, выделенных из сосудов головного мозга, источником которых служат млекопитающие. Наиболее широко используются эндотелиоциты крыс, мышей, свиней и крупного рогатого скота [29]. Основными преимуществами моделей с использованием клеток грызунов являются: наличие подопытных животных практически в каждой лаборатории, большой набор антител для исследований и возможность получения трансгенных животных. Однако небольшие размеры животных и относительно низкий объем получаемых эндотелиальных клеток оказываются существенным недостатком.

Преимущество использования свиней или крупного рогатого скота для получения эндотелиоцитов – большое количество получаемых клеток. Доступность этих животных ограничена, а биохимические и молекулярные особенности по сравнению с клетками грызунов и человека изучены недостаточно.

Еще одним вариантом создания моделей ГЭБ является использование клеток человека [10, 67, 75]. Основная сложность создания таких моделей заключается в получении материала. Ткань мозга, получаемая во время хирургических манипуляций, обычно не может рассматриваться в качестве «здоровой». Другие способы получения ткани мозга человека не соответствуют этическим нормам и правилам.

Сложность и относительно высокая стоимость выделения и последующего культивирования первичных клеток для создания моделей ГЭБ привели к разработке нескольких перевиваемых **клеточных линий**. По своей сути подобные линии представляют собой моноклеточные модели, содержащие монослой эндотелиоцитов. Эндотелиоциты мозга способны разрастаться и формировать клеточные линии без каких-либо отличий от исходных клеток и могут использоваться достаточно длительное время, вплоть до 35–40 пассажей [24].

**Линия RBE4** (эндотелиальные клетки головного мозга крысы). Клетки линии RBE4 обладают характеристиками эндотелиоцитов ГЭБ (одинаковое содержание и активность основных ферментов и Р-гликопротеина) [70]. Это одна из лучших эндотелиальных клеточных линий, т.к. клеткам очень долго сохраняют основные черты, присущие клеткам ГЭБ, при многократных пассажах. Используется для изучения особенностей ферментативных систем ГЭБ (щелочная фосфатаза,  $\gamma$ -глутамил транспептидаза), экспрессии Р-гликопротеина внутриклеточного сигналинга, миграции клеток [70, 72, 96].

**Линия GP8**. Эта линия имеет характеристики, сходные с линией RBE4. Она получена с использованием антигена SV40 [37]. На указанной модели проводят исследования по изучению внутриклеточной сигнализации [52, 88], экспрессии и активности Р-гликопротеина [31, 71].

**Линия hCMEC/D3** (эндотелиоциты капилляров мозга человека) является одной из самых качественных линий клеток человека. В этой культуре сохраняются основные характеристики ГЭБ, такие как экспрессия соединительных и транспортных белков [94]. В настоящее время на модели клеточной линии hCMEC/D3 проводят исследования особенностей внутриклеточной сигнализации [35, 51, 76, 97, 99] и регуляции транспорта веществ [15, 21, 98].

### **Комбинированные культуры клеток (мультиклеточные модели)**

После открытия регуляторного воздействия глиальных клеток на свойства ГЭБ [23] были предложены новые модели барьера на основе со-культивирования различных видов клеток. В настоящее время в подавляющем большинстве моделей *in vitro* используются эндотелиоциты мозга и астроциты [3]. Как правило, для получения таких моделей используются и первично-выделенные эндотелиоциты грызунов, свиней и крупного рогатого скота, и клеточные линии. Глиальные клетки также могут быть первичные или перевиваемых линий (например, перевиваемая глиома линии С6) [43]. Особенностью моделей на основе комбинированных культур является возможность использования эндотелиальных клеток от одного вида животных [44, 81, 89] или клеток различного происхождения, например, эндотелиоцитов крупного рогатого скота и астроцитов крысы [26, 102], либо С6-глиомы [69]. Интересно, что хорошие результаты были получены с моделями, основанными на сочетании клеток крысы и мыши [30, 44]. Предпринимались попытки создать комбинированные модели на основе человеческих клеток, однако трудности получения материала и нестойкость полученных моделей определяют нестабильность их характеристик [56].

Модели с использованием эндотелиоцитов свиней и С6-астроглиомы показали характеристики, сходные с моде-

лями *in vivo* [79]. Исследования, выполненные на моделях свинных клеток, выявили важность межклеточных контактов эндотелиоцитов и астроцитов [17]. Было показано, что прямой контакт между эндотелиальными клетками и астроцитами необходим для получения значений трансэндотелиального сопротивления, сопоставимых с моделями *in vivo*. При со-культивировании эндотелиоцитов и астроцитов без прямого контакта между ними были определены различия значений трансэндотелиального сопротивления и проницаемости ГЭБ по сравнению с культурами, где обеспечивался такой межклеточный контакт.

С учетом регулирующего влияния астроцитов на функции эндотелиальных клеток было предложено использовать «ГЭБ-индуцирующую среду», содержащую 1% питательную среду, полученную при со-культивировании эндотелиоцитов и астроцитов, взятую через 48 час после начала инкубации [20].

### **Со-культуры эндотелиоцитов с перицитами и другими клетками**

Для получения таких моделей используют линии эндотелиальных клеток и свежeweделенные перициты. Принципиально важным считается наличие тесного межклеточного контакта. Важность тесного соприкосновения эндотелиоцитов с перицитами была доказана путем исследования изменений трансэндотелиального сопротивления в культуре клеток крыс [41]. При этом оказалось, что перициты индуцируют усиление экспрессии белков лекарственной устойчивости и металлопротеаз в эндотелиоцитах [9, 101]. Кроме этого, существенную роль в развитии специфических свойств эндотелиоцитов ГЭБ играют продуцируемые перицитами эндотелин-1, TGF $\beta$  и ангиопоэтин-1 [27, 32, 42]. В настоящее время существуют модели, содержащие в со-культуре три вида клеток: эндотелиоциты, астроциты и перициты. Показано, что эти модели обладают более высоким трансэндотелиальным сопротивлением и пониженной проницаемостью [57, 58].

Так как нейроны оказывают существенное влияние на развитие и функционирование ГЭБ, то периодически предпринимаются попытки создания клеточной модели ГЭБ, содержащей в своем составе эти клетки. Модель ГЭБ, в состав которой входят эндотелиоциты, астроциты, перициты и нейроны, приближена по своим функциональным характеристикам к нейроваскулярной единице. Следовательно, применяя такую модель, можно получать наиболее достоверную информацию о характере межклеточных взаимодействий в (пато)физиологических условиях.

Регуляторные влияния на формирование ГЭБ оказывают не только зрелые нейроны, но и эмбриональные нейрональные прогениторные клетки [92]. При этом для индукции экспрессии окклюдинов и образования эндотелиальных плотных контактов непосредственные межклеточные взаимодействия между нейронами и эндотелиоцитами не обязательны, как было продемонстрировано при со-культивировании клеточных линий RBE4 и нейронов коры головного мозга [16].

Основным лимитирующим фактором при создании указанных моделей является трудность в подборе среды, удовлетворяющей потребности разных типов клеток, а также дефицит данных о молекулярных механизмах реализации межклеточных взаимодействий в мультиклеточных ансамблях *in vitro*.

**Динамические модели**

В работе J.M. Tarbell было доказано, что межклеточное напряжение при контакте эндотелиоцитов с движущимися клетками и/или средой влияет на развитие барьерной функции [85]. Это привело к разработке динамических моделей *in vitro*. Для их создания используются полые волокна (холофайбер), которые имитируют просвет капилляров и в нем культивируют различные клетки ГЭБ. Первые модели были созданы на со-культурах эндотелиоцитов аорты и глиальных клеток [19, 82].

В настоящее время создание динамических моделей ГЭБ основывается на *технологии микропотока (Microfluidic Technology)*. Эта технология позволяет проектировать, изготавливать и использовать устройства для манипуляции жидкости в микронных масштабах. Обычные линейные размеры составляют от нескольких микрометров до нескольких сотен микрометров. Объемы жидкости, с которыми манипулируют внутри этих устройств, как правило, измеряются в диапазоне нанолитр–пиколитр ( $10^{-9}$  л –  $10^{-12}$  л). Сами устройства могут быть изготовлены с использованием металла, стекла или полимерных материалов. Большинство подобных устройств, которые используются для проведения молекулярно-клеточных исследований, сделаны из биосовместимых и прозрачных материалов (стекла или силикона). Их применение позволяет проводить исследования особенностей физического состояния эндотелиоцитов и плотных контактов в условиях кровотока, вазоконстрикторные и вазодилатационные эффекты, опосредованные оксидом азота, миграцию клеток, в т.ч. и стволовых, репаративные процессы, межклеточные взаимодействия, скрининг переносчиков лекарственных веществ и самих лекарственных веществ [85]. При применении таких устройств возможно также в режиме реального времени измерять трансэндотелиальное сопротивление, менять параметры тока жидкости и использовать минимальное количество питательных сред и реактивов, что удешевляет работу.

Не так давно была разработана динамическая модель, в которой создавался пульсирующий поток жидкости. За основу клеточной составляющей в указанной модели взяты эндотелиоциты линии hCMEC/D3 и астроциты. Было установлено, что трансэндотелиальное сопротивление составляло около 1000 Ом/см<sup>2</sup>, а в такой же, но статической модели трансэндотелиальное сопротивление составило около 70 Ом/см<sup>2</sup> [18]; это подтверждает влияние потока жидкости на формирование барьерной функции. Похожие результаты получены на моделях с использованием астроцитов плода человека и при использовании «ГЭБ-индуцирующей среды» без астроцитов [78].

**Модели *in silico* (компьютерные модели)**

На основе компьютерных моделей предпринимаются попытки прогнозировать проницаемость ГЭБ для различных химических соединений в зависимости от их структуры. Доказано, что проницаемость ГЭБ коррелирует с молекулярными свойствами веществ, липофильностью и молекулярной массой [36]. Однако сегодня компьютерное моделирование возможно лишь для пассивной проницаемости веществ через ГЭБ. Главная проблема создания таких моделей заключается в недостаточной информации о взаимосвязях между молекулярной структурой и активным транспортом или взаимодействии с белками лекарственной устойчивости [11].

таблица 3: Модели ГЭБ *in vitro*.

Модель	Тип модели	Область исследований	Преимущества	Недостатки
Линия MDCK	Моноклеточная статическая немозгового происхождения	Парацеллюлярная проницаемость и проницаемость, опосредованная Р-гликопротеином	Наличие плотных контактов, клаудинов и окклюдина (коммерческая линия)	Отличия в составе белков плотных контактов по сравнению с ГЭБ
Линия HUVEC	Моноклеточная статическая немозгового происхождения	Миграция клеток, проницаемость эндотелиоцитов человека	Линия клеток человека (коммерческая линия)	Неполно имитирует эндотелиоциты ЦНС
Линия RBE4	Моноклеточная статическая мозгового происхождения	Ферментативные системы ГЭБ, экспрессия Р-гликопротеина, внутриклеточный сигналинг, миграция клеток	Одинаковое содержание и активность основных ферментов и Р-гликопротеина (коммерческая линия)	Моноклеточная
Линия GP8	Моноклеточная статическая мозгового происхождения	Внутриклеточный сигналинг эндотелиоцитов	Экспрессия и активность Р-гликопротеина (коммерческая линия)	Моноклеточная
Линия hCMEC/D3	Моноклеточная статическая мозгового происхождения	Соединительные и транспортные белки, внутриклеточный сигналинг, регуляция транспорта веществ	Линия клеток человека, отражающая экспрессию соединительных и транспортных белков, соответствуют модели <i>in vivo</i>	Моноклеточная
Со-культуры	Комбинированная мультиклеточная статическая. Может содержать клетки мозгового и немозгового происхождения	Межклеточные взаимодействия, нейрогенез, проницаемость, клеточная миграция	Приближена по функциональным характеристикам к нейроваскулярной единице	Не стандартизирована, сложности культивирования и подбора среды, удовлетворяющей потребности разных типов клеток, дефицит данных о молекулярных механизмах межклеточных взаимодействий
Microfluidic Technology	Динамические модели	Физическое состояние эндотелиоцитов и плотных контактов в условиях кровотока, вазоконстрикторные и вазодилатационные эффекты, опосредованные NO, миграция клеток, репаративные процессы, межклеточные взаимодействия, скрининг переносчиков лекарственных веществ и самих лекарственных веществ	Максимально приближена к моделям <i>in vivo</i> . Возможно работать с ограниченным количеством клеток, сред и реактивов	Высокая стоимость, сложность в создании модели, отсутствие стандартных протоколов

Таким образом, компьютерные модели могут быть использованы для первоначального анализа пассивной проницаемости соединений тяжелых металлов и пока не могут заменить модели ГЭБ *in vitro* и *in vivo*.

Сравнительная характеристика основных применяемых в настоящее время моделей ГЭБ приведена в табл. 3.

### Заключение и перспективы

До сих пор не существует «идеальной» модели ГЭБ. В зависимости от поставленных целей, задач и стоимости, оптимальными могут быть те или иные модели. Примеры, приведенные в данном обзоре, наглядно иллюстрируют тот факт, что дальнейшее развитие в создании моделей ГЭБ может идти по нескольким направлениям.

Во-первых, можно ожидать развития статических комбинированных мультиклеточных моделей, а именно нейроваскулярной единицы, которая максимально соответствует модели *in vivo* по клеточному составу.

Во-вторых, прогнозируется развитие динамических моделей на основе микропотоковой технологии. Несмотря на

сложности создания и высокую стоимость таких моделей, у них имеется ряд бесспорных преимуществ по сравнению с традиционными методами культивирования клеток и исследований. Главная особенность — размеры устройств и возможность работы с небольшим количеством клеток, питательных сред, реактивов, дорогих лекарственных веществ. Еще одно преимущество — культивирование клеток в условиях потока свежеприготовленных питательных сред, т.к. требуются микрообъемы в отличие от обычных биореакторов и классических способов культивирования.

В-третьих, в процессе накопления информации и создания баз данных по особенностям проницаемости для отдельных групп лекарственных веществ и особенностям работы транспортных систем в клетках будут развиваться компьютерные модели. Основное предназначение таких моделей можно обозначить как первоначальный анализ проницаемости уже известных групп соединений, тяжелых металлов и веществ. Учитывая темпы развития компьютерных технологий и искусственных нейронных сетей, модели *in silico* могут появиться уже в ближайшие годы. При использовании общедоступных компьютерных сетей и баз данных такие модели могут стать широко распространенными, общедоступными и популярными.

### Список литературы

1. *Aasmundstad T.A., Morland J., Paulsen R.E.* Distribution of morphine 6-glucuronide and morphine across the blood-brain barrier in awake, freely moving rats investigated by *in vivo* microdialysis sampling. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 275: 435–441.
2. *Abbott N.J.* Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability. *J. Anat.* 2002; 200: 629–638.
3. *Abbott N.J., Rönnbäck L., Hansson E.* Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006; 7: 41–53.
4. *Andersson P.B., Perry V.H., Gordon S.* The acute inflammatory response to lipopolysaccharide in central nervous system parenchyma differs from that in other body tissues. *Neuroscience.* 1992; 48: 169–186.
5. *Armulik A., Genové G., Mäe M. et al.* Pericytes regulate the blood-brain barrier. *Nature.* 2010; 468: 557–561.
6. *Arthur F.E., Shivers R.R., Bowman P.D.* Astrocyte-mediated induction of tight junctions in brain capillary endothelium: an efficient *in vitro* model. *Brain Research.* 1987; 433: 155–159.
7. *Ballabh P., Braun A., Nedergaard M.* The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol. Dis.* 2004; 16: 1–13.
8. *Begley D.J.* Delivery of therapeutic agents to the central nervous system: the problems and the possibilities. *Pharmacol Ther.* 2004; 104: 29–45.
9. *Berezowski V., Landry C., Dehouck M.P. et al.* Contribution of glial cells and pericytes to the mRNA profiles of P-glycoprotein and multidrug resistance-associated proteins in an *in vitro* model of the blood-brain barrier. *Brain Res.* 2004; 1018: 1–9.
10. *Bernas M.J., Cardoso F.L., Daley S.K. et al.* Establishment of primary cultures of human brain microvascular endothelial cells to provide an *in vitro* cellular model of the blood-brain barrier. *Nat. Protoc.* 2005; 5: 1265–1272.
11. *Bickel U.* How to measure drug transport across the blood-brain barrier. *Neuro Rx.* 2005; 2: 15–26.
12. *Bonate P.L.* Animal models for studying transport across the blood-brain barrier. *J. Neurosci. Methods.* 1995; 56: 1–15.

13. *Bradbury M.W.* The blood-brain barrier: transport across the cerebral endothelium. *Circ. Res.* 1985; 57: 213–222.
14. *Braun A., Hammerle S., Suda K. et al.* Cell cultures as tools in biopharmacy. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2000; 11: 51–60.
15. *Carl S.M., Lindley D.J., Couraud P.O. et al.* ABC and SLC transporter expression and pot substrate characterization across the human CMEC/D3 blood-brain barrier cell line. *Mol. Pharm.* 2010; 7: 1057–1068.
16. *Cestelli A., Catania C., D'Agostino S. et al.* Functional feature of a novel model of blood brain barrier: studies on permeation of test compounds. *J. Control Release.* 2001; 76: 139–147.
17. *Cohen-Kashi Malina K., Cooper I., Teichberg V.I.* Closing the gap between the *in-vivo* and *in-vitro* blood-brain barrier tightness. *Brain Res.* 2009; 1284: 12–21.
18. *Cucullo L., Couraud P.O., Weksler B. et al.* Immortalized human brain endothelial cells and flow-based vascular modeling: a marriage of convenience for rational neurovascular studies. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2008; 28: 312–328.
19. *Cucullo L., McAllister M.S., Kight K.* A new dynamic *in vitro* model for the multidimensional study of astrocyte-endothelial cell interactions at the blood-brain barrier. *Brain Res.* 2002; 951: 243–254.
20. *Culot M., Lundquist S., Vanuxeem D. et al.* An *in vitro* blood-brain barrier model for high throughput (HTS) toxicological screening. *Toxicol. In Vitro* 2008; 22: 799–811.
21. *Dauchy S., Miller F., Couraud P.O.* Expression and transcriptional regulation of ABC transporters and cytochromes P450 in hCMEC/D3 human cerebral microvascular endothelial cells. *Biochem. Pharmacol.* 2009; 77: 897–909.
22. *De Vries H.E., Kuiper J., De Boer A.G. et al.* The blood-brain barrier in neuroinflammatory diseases. *Pharmacol. Rev.* 1997; 49: 143.
23. *DeBault L.E., Cancilla P.A.* Gamma-Glutamyl transpeptidase in isolated brain endothelial cells: induction by glial cells *in vitro*. *Science.* 1980; 207: 653–655.
24. *DeBault L.E., Henriquez E., Hart M.N., Cancilla P.A.* Cerebral microvessels and derived cells in tissue culture: II. Establishment, identification, and preliminary characterization of an endothelial cell line. *In Vitro* 1981; 17: 480–494.

25. DeBault L.E., Kahn L.E., Frommes S.P., Cancilla P.A. Cerebral microvessels and derived cells in tissue culture: isolation and preliminary characterization. *In Vitro* 1979; 15: 473–487.
26. Dehouck M.P., Mèresse S., Delorme P. et al. An easier, reproducible, and mass-production method to study the blood-brain barrier in vitro. *J. Neurochem.* 1990; 54: 1798–1801.
27. Dehouck M.P., Vigne P., Torpier G. et al. Endothelin-1 as a mediator of endothelial cell-pericyte interactions in bovine brain capillaries. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1997; 17: 464–469.
28. Del Zoppo G.J., Hallenbeck J.M. Advances in the vascular pathophysiology of ischemic stroke. *Thromb. Res.* 2000; 98: 73–81.
29. Deli M.A., Abrahám C.S., Kataoka Y., Niwa M. Permeability studies on in vitro blood-brain barrier models: physiology, pathology, and pharmacology. *Cell Mol. Neurobiol.* 2005; 25: 59–127.
30. Deli M.A., Abrahám C.S., Niwa M., Falus A. N,N-diethyl-2-[4-(phenylmethyl)phenoxy]ethanamine increases the permeability of primary mouse cerebral endothelial cell monolayers. *Inflamm. Res.* 2003; 52: 39–40.
31. Deli M.A., Abrahám C.S., Takahata H., Niwa M. Tissue plasminogen activator inhibits P-glycoprotein activity in brain endothelial cells. *Eur. J. Pharmacol.* 2001; 411: 3–5.
32. Dohgu S., Takata F., Yamauchi A. et al. Brain pericytes contribute to the induction and up-regulation of blood-brain barrier functions through transforming growth factor-beta production. *Brain Res.* 2005; 1038: 208–215.
33. Dore-Duffy P. Pericytes: pluripotent cells of the blood brain barrier. *Curr. Pharm. Des.* 2008; 14: 1581–1593.
34. Fenstermacher J., Gross P., Sposito N. et al. Structural and functional variations in capillary systems within the brain. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1988; 529: 21–30.
35. Fischer S., Nishio M., Peters S.C. Signaling mechanism of extracellular RNA in endothelial cells. *FASEB.* 2009; 23: 2100–2109.
36. Goodwin J.T., Clark D.E. In silico predictions of blood-brain barrier penetration: considerations to "keep in mind". *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005; 315: 477–483.
37. Greenwood J., Pryce G., Devine L. et al. SV40 large T immortalised cell lines of the rat blood-brain and blood-retinal barriers retain their phenotypic and immunological characteristics. *J. Neuroimmunol.* 1996; 71: 51–63.
38. Gumbleton M., Audus K.L. Progress and limitations in the use of in vitro cell cultures to serve as a permeability screen for the blood-brain barrier. *J. Pharm. Sci.* 2001; 90: 1681–1698.
39. Hafler D.A., Weiner H. L. T-cells in multiple sclerosis and inflammatory central nervous system diseases. *Immunol. Rev.* 1987; 100: 307–332.
40. Hawkins B.T., Davis T.P. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol. Rev.* 2005; 57: 173–185.
41. Hayashi K., Nakao S., Nakaoka R. Effects of hypoxia on endothelial/pericytic co-culture model of the blood-brain barrier. *Regul. Pept.* 2004; 123: 77–83.
42. Hori S., Ohtsuki S., Hosoya K. et al. A pericyte-derived angiopoietin-1 multimeric complex induces occludin gene expression in brain capillary endothelial cells through Tie-2 activation in vitro. *J. Neurochem.* 2004; 89: 503–513.
43. Hu J.G., Wang X.F., Zhou J.S. et al. Activation of PKC-alpha is required for migration of C6 glioma cells. *Acta Neurobiol. Exp.* 2010; 70: 239–245.
44. Hutamekalin P., Farkas A.E., Orbók A. et al. Effect of nicotine and polycyclic aromatic hydrocarbons on cerebral endothelial cells. *Cell Biol. Int.* 2008; 32: 198–209.
45. Janzer R.C., Raff M.C. Astrocytes induce blood-brain barrier properties in endothelial cells. *Nature* 1987; 325: 253–257.
46. Juhler M., Blasberg R.G., Fenstermacher J.D. et al. A spatial analysis of the blood-brain barrier damage in experimental allergic encephalomyelitis. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1985; 5: 545–553.
47. Kniessel U., Wolburg H. Tight junctions of the blood-brain barrier. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2000; 20: 57–76.
48. Langford D., Hurford R., Hashimoto M. et al. Signalling crosstalk in FGF2-mediated protection of endothelial cells from HIV-gp120. *BMC Neurosci.* 2005; 6: 8–23.
49. Lassmann H., Zimprich F., Rössler K., Vass K. Inflammation in the nervous system. Basic mechanisms and immunological concepts. *Rev. Neurol.* 1991; 147: 763–781.
50. Lee H.T., Chang Y.C., Tu Y.F., Huang C.C. CREB activation mediates VEGF-A's protection of neurons and cerebral vascular endothelial cells. *J. Neurochem.* 2010; 113: 79–91.
51. Lim J.C., Kania K.D., Wijesuriya H. et al. Activation of beta-catenin signalling by GSK-3 inhibition increases P-glycoprotein expression in brain endothelial cells. *J. Neurochem.* 2008; 106: 1855–1865.
52. Lupo G., Nicotra A., Giurdanella G. et al. Activation of phospholipase A(2) and MAP kinases by oxidized low-density lipoproteins in immortalized GP8.39 endothelial cells. *Biochim. Biophys. Acta* 2005; 1735: 135–150.
53. Mahar-Doan K.M., Humphreys J.E., Webster L.O. et al. Passive permeability and P-glycoprotein-mediated efflux differentiate central nervous system (CNS) and non-CNS marketed drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 303: 1029–103.
54. Mamo D., Remington G., Nobrega J. et al. Effect of acute antipsychotic administration on dopamine synthesis in rodents and human subjects using 6-[18F]-l-m-tyrosine. *Synapse* 2004; 52: 153–162.
55. Mater S., Maickel R.P., Brodie B.B. Kinetics of penetration of drugs and other foreign compounds into cerebrospinal fluid and brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1959; 127: 205–211.
56. Megard I., Garrigues A., Orłowski S. et al. A co-culture-based model of human blood-brain barrier: application to active transport of indinavir and in vivo-in vitro correlation. *Brain Res.* 2002; 927: 153–167.
57. Nakagawa S., Deli M.A., Kawaguchi H. et al. A new blood-brain barrier model using primary rat brain endothelial cells, pericytes and astrocytes. *Neurochem. Int.* 2009; 54: 253–263.
58. Nakagawa S., Deli M.A., Nakao S. et al. Pericytes from brain microvessels strengthen the barrier integrity in primary cultures of rat brain endothelial cells. *Cell Mol. Neurobiol.* 2007; 27: 687–694.
59. Nazer B., Hong S., Selkoe D.J. LRP promotes endocytosis and degradation, but not transcytosis, of the amyloid-beta peptide in a blood-brain barrier in vitro model. *Neurobiol. Dis.* 2008; 30: 94–102.
60. Nedergaard M., Ransom B., Goldman S.A. New roles for astrocytes: redefining the functional architecture of the brain. *Trends Neurosci.* 2003; 26: 523–530.
61. Neuhaus W., Lauer R., Oelzant S. et al. A novel flow based hollow-fiber blood-brain barrier in vitro model with immortalized cell line PBMEC/C1-2. *J. Biotechnol.* 2006; 125: 127–141.
62. Oldendorf W. H. Measurement of brain uptake of radiolabeled substances using a tritiated water internal standard. *Brain Res.* 1970; 24: 372–376.
63. Oldendorf W.H., Cornford M.E., Brown W.J. The large apparent work capability of the blood-brain barrier: a study of the mitochondrial content of capillary endothelial cells in brain and other tissues of the rat. *Ann. Neurol.* 1977; 1: 409–417.
64. Oldendorf W.H., Pardridge W.M., Braun, L.D., Crane P.D. Measurement of cerebral glucose utilization using washout after carotid injection in the rat. *J. Neurochem.* 1982; 38: 1413–1418.
65. Panula P., Joó F., Rehardt L. Evidence for the presence of viable endothelial cells in cultures derived from dissociated rat brain. *Experientia* 1978; 34: 95–97.
66. Peppiatt C.M., Howarth C., Mobbs P., Attwell D. Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes. *Nature* 2006; 443: 700–704.
67. Persidsky Y., Stins M., Way D. et al. A model for monocyte migration through the blood-brain barrier during HIV-1 encephalitis. *J. of Immunol.* 1997; 158: 3499–3510.
68. Rapoport S.I., Ohno K., Pettigrew K.D. Drug entry into the brain. *Brain Res.* 1979; 172: 354–359.
69. Raub T.J. Signal transduction and glial cell modulation of cultured brain microvessel endothelial cell tight junctions. *Am. J. Physiol.* 1996; 271: 495–503.

70. *Régina A., Koman A., Piciotti M. et al.* Mrp1 multidrug resistance-associated protein and P-glycoprotein expression in rat brain microvessel endothelial cells. *J. Neurochem.* 1998; 71: 705–715.
71. *Régina A., Romero I.A., Greenwood J. et al.* Dexamethasone regulation of P-glycoprotein activity in an immortalized rat brain endothelial cell line, GPNT. *J. Neurochem.* 1999; 73: 1954–1963.
72. *Roux F., Durieu-Trautmann O., Chaverot N. et al.* Regulation of gamma-glutamyl-transpeptidase and alkaline phosphatase activities in immortalized rat brain microvessel endothelial cells. *J. Cell. Physiol.* 1994; 159: 101–113.
73. *Rubin L.L., Hall D.E., Porter S. et al.* A cell culture model of the blood-brain barrier. *J. Cell Biol.* 1991; 115: 1725–1735.
74. *Rubino E., Rainero I., Vaula G. et al.* Investigating the genetic role of aquaporin4 gene in migraine. *J. Headache Pain* 2009; 10: 111–114.
75. *Sano Y., Shimizu F., Abe M. et al.* Establishment of a new conditionally immortalized human brain microvascular endothelial cell line retaining an in vivo blood-brain barrier function. *J. Cell. Physiol.* 2010; 225: 519–528.
76. *Schreibelt G., Kooij G., Reijerkerk A. et al.* Reactive oxygen species alter brain endothelial tight junction dynamics via RhoA, PI3 kinase, and PKB signaling. *FASEB.* 2007; 21: 3666–3676.
77. *Sedlakova R., Shivers R.R., Del Maestro R.F.* Ultrastructure of the blood-brain barrier in the rabbit. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.* 1999; 31: 149–161.
78. *Siddharthan V., Kim Y.V., Liu S., Kim K.S.* Human astrocytes/astrocyte-conditioned medium and shear stress enhance the barrier properties of human brain microvascular endothelial cells. *Brain Res.* 2007; 1147: 39–50.
79. *Smith M., Omidi Y., Gumbleton M.* Primary porcine brain microvascular endothelial cells: biochemical and functional characterisation as a model for drug transport and targeting. *J. Drug Target* 2007; 15: 253–268.
80. *Sobue K., Yamamoto N., Yoneda K. et al.* Induction of blood-brain barrier properties in immortalized bovine brain endothelial cells by astrocytic factors. *Neurosci. Res.* 1999; 35: 155–164.
81. *Stamatovic S.M., Shakui P., Keep R.F. et al.* Monocyte chemoattractant protein-1 regulation of blood-brain barrier permeability. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2005; 25: 593–606.
82. *Stanness K.A., Westrum L.E., Fornaciari E.* Morphological and functional characterization of an in vitro blood-brain barrier model. *Brain Res.* 1997; 771: 329–342.
83. *Stewart P.A., Wiley M.J.* Developing nervous tissue induces formation of blood-brain barrier characteristics in invading endothelial cells: A study using quail-chick transplantation chimeras. *Develop. Biol.* 1981; 84: 183–192.
84. *Takano T., Tian G.F., Peng W. et al.* Astrocyte-mediated control of cerebral blood flow. *Nat. Neurosci.* 2006; 9: 260–267.
85. *Tarbell J.M.* Shear stress and the endothelial transport barrier. *Cardiovasc. Res.* 2010; 87: 320–330.
86. *Tontsch U., Bauer H.C.* Glial cells and neurons induce blood-brain barrier related enzymes in cultured cerebral endothelial cells. *Brain Res.* 1991; 539: 247–253.
87. *Van Bree J.B., De Boer A.G., Danhof M. et al.* Characterization of an "in vitro" blood-brain barrier: effects of molecular size and lipophilicity on cerebrovascular endothelial transport rates of drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988; 247: 1233–1239.
88. *Vandamme W., Braet K., Cabooter L., Leybaert L.* Tumour necrosis factor alpha inhibits purinergic calcium signalling in blood-brain barrier endothelial cells. *J. Neurochem.* 2004; 88: 411–421.
89. *Veszeka S., Pásztoi M., Farkas A.E. et al.* Pentosan polysulfate protects brain endothelial cells against bacterial lipopolysaccharide-induced damages. *Neurochem. Int.* 2007; 50: 219–228.
90. *Wang Q., Rager J.D., Weinstein K. et al.* Evaluation of the MDR-MDCK cell line as a permeability screen for the blood-brain barrier. *Int. J. of Pharm.* 2005; 288: 349–359.
91. *Webb S., Ott R.J., Cherry S.R.* Quantitation of blood-brain barrier permeability by positron emission tomography. *Phys. Med. Biol.* 1989; 34: 1767–1771.
92. *Weidenfeller C., Svendsen C.N., Shusta E.V.* Differentiating embryonic neural progenitor cells induce blood-brain barrier properties. *J. Neurochem.* 2007; 101: 555–565.
93. *Wekerle H., Schwab M., Linington C., Meyermann R.* Antigen presentation in the peripheral nervous system: Schwann cells present endogenous myelin autoantigens to lymphocytes. *Eur. J. Immunol.* 1986; 16: 1551–1557.
94. *Weksler B.B., Subileau E.A., Perrière N. et al.* Blood-brain barrier-specific properties of a human adult brain endothelial cell line. *FASEB.* 2005; 19: 1872–1874.
95. *Westergren I., Nystrom B., Hamberger A., Johansson B.B.* Intracerebral dialysis and the blood-brain barrier. *J. Neurochem.* 1995; 64: 229–234.
96. *Wilhelm I., Fazakas C., Krizbai I.A.* In vitro models of the blood-brain barrier. *Acta Neurobiol. Exp.* 2011; 71: 113–128.
97. *Wilhelm I., Nagyoszi P., Farkas A.E. et al.* Hyperosmotic stress induces Axl activation and cleavage in cerebral endothelial cells. *J. Neurochem.* 2008; 107: 116–126.
98. *Zastre J.A., Chan G.N., Ronaldson P.T.* Up-regulation of P-glycoprotein by HIV protease inhibitors in a human brain microvessel endothelial cell line. *J. Neurosci. Res.* 2009; 87: 1023–1036.
99. *Zhong Y., Smart E.J., Weksler B. et al.* Caveolin-1 regulates human immunodeficiency virus-1 Tat-induced alterations of tight junction protein expression via modulation of the Ras signaling. *J. Neurosci.* 2008; 28: 7788–7796.
100. *Zonta M., Angulo M.C., Gobbo S., et al.* Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. *Nature Neurosci.* 2003; 6: 43–50.
101. *Zozulya A., Weidenfeller C., Galla H.J.* Pericyte-endothelial cell interaction increases MMP-9 secretion at the blood-brain barrier in vitro. *Brain Res.* 2008; 1189: 1–11.
102. *Zysk G., Schneider-Wald B.K., Hwang J.H.* Pneumolysin is the main inducer of cytotoxicity to brain microvascular endothelial cells caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Infect. Immun.* 2001; 69: 845–852.

## Blood-brain barrier models *in vitro*: current situation and prospects

A.V. Morgun, N.V. Kuvacheva, Yu.K. Komleva, E.A. Pozhilenkova, I.A. Kutishcheva, E.S. Gagarina, T.E. Taranushenko,  
A.V. Ozerskaya, O.S. Okuneva, A.B. Salmina

*Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk)*

**Key words:** blood-brain barrier, experimental models, central nervous system, astrocytes, neurons, pericytes, intercellular communication

Current experimental models of the blood-brain barrier (BBB) *in vitro* used for studying mechanisms of permeability and intercellular communication are discussed in this review. At present, monolayer, multilayer and computer models are in use for the

above-mentioned purposes. Primary isolated cells that make up the models *in vitro* may have brain and non-brain origin. In addition, transplantable cell lines and co-cultured cells could be used for modeling BBB *in vitro*.

**Контактный адрес:** Гагарина Екатерина Сергеевна – ст. преподаватель каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ. 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, e-mail: [Ximikat-007@yandex.ru](mailto:Ximikat-007@yandex.ru);

Моргун А.В. – асс. каф. педиатрии Института последипломного образования (ИПО) КрасГМУ;

Кувачева Н.В. – доц. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ;

Комлева Ю.К. – асп. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ;

Пожиленкова Е.А. – доц. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ;

Кутишева И.А. – асс. каф. детских инфекционных болезней КрасГМУ;

Таранушенко Т.Е. – зав. кафедрой педиатрии ИПО КрасГМУ;

Озерская А.В. – асс. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ;

Окунева О.С. – ст. преподаватель каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ;

Салмина А.Б. – зав. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ.

# Особенности восстановления амнестической афазии в сочетании с буквенной агнозией и алексией

Е.С. Бердникович, Н.В. Шахпаронова, А.С. Кадыков, Е.М. Кашина, М.В. Кротенкова, А.В. Белопасова

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

*У лиц, перенесших инсульт, вторым по значимости (после двигательных расстройств) дефектом являются речевые нарушения. По данным регистра инсульта Научного центра неврологии РАМН, в остром периоде инсульта афазии наблюдаются в 36,9% случаев, дизартрия – в 13%. В статье представлен клинический пример синдрома амнестической афазии в сочетании с буквенной агнозией и алексией, рассматриваются приоритетные методы и приемы коррекционного воздействия, направленного на восстановление нарушенных функций при данной сравнительно редкой форме речевых расстройств. На фоне проводимого медикаментозного лечения и ежедневных логопедических занятий по индивидуальной программе удалось добиться отчетливых успехов в преодолении предметной и буквенной агнозии, формировании образа буквы.*

**Ключевые слова:** амнестическая афазия, буквенная агнозия, оптическая алексия, реабилитация

**У** больных, перенесших нарушение мозгового кровообращения, наряду с развитием двигательных, чувствительных, координаторных нарушений в 35,9% случаев наблюдаются речевые расстройства [1, 5]. В большинстве случаев (47–50%) развивается сенсомоторная афазия, «чистые» формы афазии после инсульта наблюдаются редко.

Амнестическая (номинативная) афазия, по данным разных авторов, составляет 4,2–7,5% от всех афазий и возникает при нарушении мозгового кровообращения в бассейне левой задней мозговой артерии или в зоне смежного кровоснабжения [2, 3, 6]. Амнестическая афазия характеризуется нарушением номинативной функции речи – трудностью называния предметов. При этом подсказка первого слога обычно помогает вспомнить нужное слово [3, 4]. Забытые названия предметов больной в процессе разговора стремится заменить описанием их предназначения. Например, слово «карандаш» заменяется высказыванием «ну это... то, чем пишу». При этом речь прерывается паузами, характерны затруднения в подборе слов, замена одних слов и фраз на другие (иносказания). Понимание речи в таких случаях не нарушено. Чтение вслух и письмо под диктовку возможны. Спонтанное письмо расстроено в соответствии с основным дефектом экспрессивной речи, которая содержит мало существенных и много глаголов. Амнестическая афазия наблюдается при поражении нижних и задних отделов теменно-височной области доминантного полушария (поля 37 и 40 Бродмана).

Механизм возникновения амнестической афазии до настоящего времени окончательно не ясен.

Профессор Е.К. Сепп считал, что поле 37 является местом фиксации сочетания зрительных и слуховых раздражителей, поэтому при его поражении наблюдается разобщение зрительного образа слова с его речевым эквивалентом. Есть также мнение, что очаг поражения при амнестической афазии распространяется на глубинные структуры

височной доли, в результате чего прерываются связи указанной зоны коры с областью гиппокампа, ответственной за запоминание и память. По мнению А.Р. Лурия [3], амнестическая афазия является следствием нарушения выбора слов, всплывающих в сознании больного. Амнестическая афазия нередко сочетается с оптической агнозией. Она может возникать при инфаркте мозга в бассейне левой задней мозговой артерии, при опухоли, травме, энцефалите, болезни Альцгеймера. При распространении очага поражения на затылочные отделы доминантного полушария могут возникать специфические расстройства в виде зрительных агнозий. В 1891 г. З. Фрейд предложил термин «зрительная агнозия».

Большинство авторов выделяют 6 форм нарушения зрительного гнозиса [7–9].

**Предметная агнозия** возникает при поражении нижней части вторичных зон затылочной коры левого полушария. При этом нарушении больной может описать все признаки предмета, но не понимает смысл изображения в целом, не узнает предмет.

**Лицевая агнозия** (прозопагнозия) возникает при поражении нижних отделов вторичных зон затылочной коры правого полушария. При этом больные не могут различать человеческие лица или их фотографии.

**Оптико-пространственная агнозия** характерна для поражения верхних отделов вторичных зон затылочной коры и сопровождается нарушением ориентировки в пространственных признаках окружающей среды и изображений объектов.

**Симульганная агнозия** характеризуется сужением объема зрительного восприятия, больной не может одновременно воспринимать два предмета, воспринимает только отдельные фрагменты изображения.

**Цветовая агнозия** проявляется в том, что больные различают цвета, но не говорят, в какой цвет окрашены предметы. Это связано с трудностями категоризации цветов, с образованием определенных цветовых групп. Для всех форм зрительных агнозий характерна относительная сохранность элементарных зрительных функций (остроты зрения, цветоощущения, поля зрения), но при этом нарушен гностический уровень работы зрительной системы. Изучением зрительных агнозий успешно занимались О. Зангвилл, Е.П. Кок, А.Р. Лурия, Г.Л. Тойбер и др.

**Буквенная агнозия** занимает особое место среди всех видов агнозий. Возникает при поражении нижних отделов вторичных зон затылочной коры левого полушария (поля 18, 19 по Бродману), на границе затылочной и височной коры (у правой). Буквы не могут быть прочитаны, поскольку воспринимаются как рисунки, без понимания их смысла. Смешиваются буквы, близкие по написанию, возникают трудности при переходе от одного шрифта к другому. Больные могут правильно копировать буквы, но не могут их узнать и назвать, в результате распадается навык чтения (возникает первичная или оптическая алексия). Иногда больной может прочитать слово, обводя крупно написанные буквы пальцем. Сохранно узнавание букв на слух.

**Алексия** — приобретенное расстройство чтения. При алексии без аграфии очаг поражения находится в коре медиальной части затылочной доли и в валике мозолистого тела. Алексия при поражении этой зоны головного мозга обычно сопровождается правосторонней гемианопсией и цветовой агнозией. Подобное нарушение чтения встречается изолированно от других нарушений высших зрительных функций, что и дает основание выделить этот дефект в самостоятельную форму агнозии.

В клинической практике синдром зрительной агнозии встречается довольно редко.

В качестве иллюстрации редкого случая сочетания амнестической афазии и буквенной агнозии приводим одно из наших недавних наблюдений данного синдрома.

В июне 2010 г. в III неврологическом отделении Научного центра неврологии РАМН проходила курс реабилитации *больная Д.*, 60 лет. При поступлении предъявляла *жалобы* на нарушение речи (невозможность вспомнить название предметов), чтения (неузнавание букв, невозможность составить из букв слоги, слова), ограничение правых полей зрения.

Из анамнеза заболевания известно, что в течение многих лет страдает гипертонической болезнью с повышением артериального давления (АД) до 230/100 мм рт. ст. (при рабочем АД 130/80 мм рт. ст.), регулярно не лечилась. Заболела остро 12.01.2010, когда на фоне головной боли отметила нарушение речи, зрения, неловкость в правых конечностях. Вызвала бригаду скорой медицинской помощи, при измерении АД — 230/100 мм рт. ст., была доставлена в ГКБ № 33 с диагнозом: острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне левой задней мозговой артерии на фоне гипертонической болезни.

*В неврологическом статусе* при поступлении: правосторонняя гемианопсия, сенсорная афазия, легкий правосторонний гемипарез, анизорефлексия (справа рефлексы выше, чем слева), правосторонняя гемигипестезия. В стационаре

впервые выявлен сахарный диабет 2-го типа. *При МРТ головного мозга:* в левых височной и затылочной долях выявлена обширная зона, характерная для ишемического инсульта.

Проводилась гипотензивная, сахароснижающая, вазоактивная, дезагрегантная и нейротрофическая терапия, на фоне которой отмечена положительная динамика в виде нормализации АД, улучшения понимания речи окружающих, объем движений и сила в правых конечностях восстановились полностью.

После выписки из стационара пациентка обратила внимание на нарушение чтения (не могла читать, т.к. не узнавала буквы) и узнавания некоторых бытовых предметов.

С 29.03.2010 по 13.05.2010 находилась на лечении в Центре патологии речи и нейрореабилитации. В неврологическом статусе было выявлено: амнестическая афазия, буквенная агнозия, оптико-пространственная апрактоагнозия, зрительно-предметная агнозия, нарушение нейродинамического компонента психической деятельности; правосторонняя гемианопсия; анизорефлексия (справа рефлексы выше, чем слева). Проведен курс индивидуальных и групповых логопедических занятий, медикаментозной терапии (гипотензивная, дезагреганты, вазоактивные, нейротрофические, сахароснижающие препараты), на фоне которых отмечалась положительная динамика восстановления речи:

- восстановился оптический образ различных бытовых предметов;
- уменьшилась степень выраженности амнестической афазии (многие номинации стала вводить в речь);
- от побуквенного прочтения слова перешла к послоговому.

Поступает для проведения курса лечения.

При поступлении в Научный центр неврологии РАМН: общее состояние удовлетворительное. В легких дыхание везикулярное. Границы сердца расширены влево. Тоны сердца ясные, акцент II тона на аорте. АД 120/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 78 в 1 мин, ритм правильный. Живот мягкий, безболезненный.

*Неврологический статус:* контактна, ориентирована в месте и времени. Критика к своему состоянию сохранена. Эмоционально лабильна. Амнестическая афазия средней степени выраженности. Буквенная агнозия. Алексия. Глазные щели, зрачки D=S, движение глазных яблок в полном объеме, конвергенция ослаблена. Ограничение правых полей зрения (правосторонняя гемианопсия). Сглажена левая носогубная складка (с детства). Нистагма нет. При глотании не поперхивается. Язык по средней линии. Объем движений и сила в конечностях достаточные. Мышечный тонус не изменен. Сухожильные рефлексы выше справа. Патологических рефлексов нет. Координаторные пробы выполняет с дискоординацией справа. В пробе Ромберга неустойчива. Походка без заметных нарушений. Правосторонняя гемигипестезия, нарушения чувствительности больше выражены в ноге.

*Данные дополнительных методов исследования.*

*ЭКГ:* ритм синусовый, 65 ударов в 1 мин. Отклонение электрической оси сердца влево.

**Эхокардиография:** увеличение размеров левого предсердия. Выраженная концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка. Нарушение диастолической функции левого желудочка. Кальциноз митрального клапана I степени. Уплотнение створок аортального клапана.

Признаки атеросклероза восходящего отдела аорты.

**В общем анализе крови, общем анализе мочи, биохимическом анализе крови** отклонений от нормальных значений не выявлено.

**Сахарная кривая:** в 9 ч – 5,8 ммоль/л, в 11 ч – 8,1 ммоль/л.

**Гликозилированный гемоглобин** – 5,7 г/л.

**Коагулограмма:** фибриноген – 2,166 г/л, гематокрит – 39%, протромбиновое время – 11,2 с, протромбиновый индекс – 109%, МНО – 0,930; АЧТВ – 23,6 с, Б фибриноген +, этаноловый тест отрицательный, D димеры – менее 0,5 мкг/мл.

**Консультация нейроофтальмолога:** миопия средней степени. Начальная катаракта обоих глаз. Диабетическая ангиопатия сетчатки. Правосторонняя гомонимная гемианопсия.

**Дуплексное сканирование магистральных артерий головы:** справа – стеноз до 30% в области бифуркации и в устье внутренней сонной артерии. Плотный S-образный изгиб внутренней сонной артерии. Нельзя исключить наличие гемодинамически незначимой атеросклеротической бляшки в устье позвоночной артерии. S-образный изгиб артерии в сегменте V1, непрямолинейность хода в сегменте V2 позвоночной артерии. C-образный изгиб подключичной артерии. Слева – стеноз в области бифуркации общей сон-

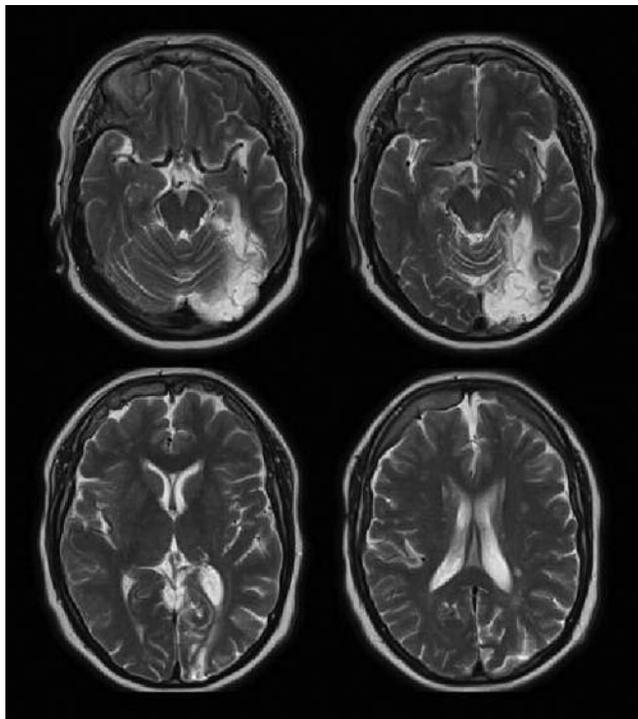


рис. 1: МРТ головного мозга, T2-взвешенные изображения, аксиальная проекция.

ной артерии 20%. S-образный изгиб внутренней сонной артерии. S-образный изгиб в сегменте V1 и непрямолинейность хода в сегменте V2 позвоночной артерии.

**Транскраниальное дуплексное сканирование** не проводилось из-за отсутствия ультразвукового окна.

**МРТ головного мозга:** в левом полушарии большого мозга в медиобазальных отделах затылочной доли с вовлечением парагиппокампальной извилины определяется зона с четкими неровными контурами повышенной интенсивности МР сигнала в режиме T2, пониженной с участками повышенной интенсивности в T1. Кроме того, в белом веществе полушарий большого мозга определяются немногочисленные очаги размером до 0,3 см повышенной интенсивности сигнала в режиме T2 (рис. 1). Заключение: МРТ данные соответствуют постинфарктным изменениям в левом полушарии большого мозга; сосудистым очагам в обоих полушариях большого мозга.

**Заключение психолога:** больная контактна, ориентирована в месте и времени. В ходе исследования выявлены значительные трудности амнестического характера в собственной речи, проявляющиеся увеличением латентного периода называния, а также описанием функциональных признаков при поиске слова. Спонтанная речь фразовая, развернутая, представлена предложениями различных синтаксических моделей. Темп речи замедленный. Больная испытывает значительные трудности при назывании простых предметов. Контекстные подсказки помогают, повторная речь не нарушена. Составление фразы по сюжетной картинке соответствует возможностям устной речи, в которой достаточно часто встречаются вербальные парафазии. Понимание ситуативной и внеситуативной речи не нарушено. Фонематический слух первично не изменен. Доступно выполнение простых устных инструкций, многочленных – затруднено. В слухоречевой памяти наблюдается сужение объема восприятия и воспроизведения непосредственной и отсроченной информации, продуктивность воспроизведения при запоминании слов снижена. Чтение носит аналитический послоговый характер, пересказ прочитанного затруднен, но переносный смысл рассказа передает верно. Выявлены элементы буквенной агнозии, проявляющиеся трудностью узнавания отдельных букв, значительными трудностями чтения. Написание отдельных букв (сходных по очертанию) затруднено, как отмечает больная: «Я буквы учусь писать заново». Произвольное самостоятельное письмо представляет собой высокоавтоматизированный акт, но прочтение только что написанного возможно, как говорит сама больная: «Пока я помню, что написала». Таким образом, у больной выявлена амнестическая афазия средней степени тяжести, буквенная агнозия, дислексия.

За время нахождения в отделении больная занималась с логопедом-афазиологом и получала гипотензивную (амлодипин, эгилок), вазоактивную (кавинтон), нейротрофическую (цераксон внутривенно), антиоксидантную (мексидол внутримышечно), сахароснижающую (диабетон МВ, сиофор), дезагрегантную (кардиАСК) терапию, витаминотерапию (комбилипен внутримышечно).

С целью восстановления оптических образов букв логопед использовал кинестатические ощущения (метод использования объемных букв), моторный двигательный образ буквы («письмо буквы рукой в воздухе, на столе) в сочета-

нии с методом проговаривания. Важнейшей задачей являлось восстановление обобщенного восприятия букв.

Работа с больной начиналась с восстановления способности узнавать буквы, отличные друг от друга по своему оптическому рисунку (А–В, П–О).

Следующим этапом работы были упражнения, направленные на узнавание, выделение и запоминание букв, близких по своей структуре (К–В, Ж–К, С–О). Параллельно использовались также следующие методы:

- 1) конструкции и реконструкции буквы для восстановления обобщенного образа буквенного знака;
- 2) сопоставления печатных и рукописных букв;
- 3) семантический (смысловой);
- 4) идеограммный;
- 5) слуховой метод актуализации образа буквы.

Использование приведенных методов в работе с больной создало основу для актуализации зрительного образа буквы.

На фоне проводимой терапии гемодинамика оставалась стабильной, отмечено значительное улучшение речи в виде уменьшения латентного периода при назывании предметов, улучшилось чтение (увеличилась его скорость, может прочесть слово и короткое предложение). Пересказ прочитанного стал более развернутым, без запинаний и поиска нужных слов.

В данном наблюдении у пациентки в остром периоде нарушения мозгового кровообращения имела место сенсорная афазия, синдром которой выражался в нарушении понимания обращенной речи, нарушении собственной экспрессивной речи, нарушении фонематического слуха, письма и чтения как функции. В последующем первичный синдром речевых нарушений у данной больной трансформировался в амнестическую афазию в сочетании с нарушением зрительного гнозиса в виде предметной, оптико-пространственной и буквенной агнозий.

В клинической практике данное сочетание встречается довольно редко.

На заключительном этапе восстановительного обучения акцент был сделан на закреплении оптического образа рукописной и печатной буквы. Буквы рассматривались не изолированно, а внутри слова, что требовало от больной более тонкого оптического анализа при письме и чтении. Здесь нами применялся метод вербального анализа при сравнении оптически сходных букв. Большое значение на этой стадии уделялось написанию отдельных букв и простых по слоговой структурности слов с опорой на мотор-

ный двигательный образ («письмо букв и слов в воздухе рукой, а также письмо с закрытыми глазами»).

В дальнейшем на фоне проводимого лечения и, прежде всего, психолого-логопедических занятий, направленных на восстановление оптического образа объектов, сравнительный анализ зрительного образа предметов одного класса, выделение их существенных функциональных и качественных признаков, явления предметной агнозии регрессировали.

Проявления буквенной агнозии устранялись более медленно, несмотря на проводимые реабилитационные мероприятия. Это оказывало влияние на темп восстановления чтения, которое сохраняло послоговый характер. Письмо под диктовку также составляло для больной определенные трудности и в значительной мере носило аналитический характер. Написание букв печатным шрифтом было затруднено, что может быть обусловлено наличием у пациентки правосторонней гомонимной гемианопсии, а также тем, что письмо печатными буквами не является автоматизированным действием. Вместе с тем больной оказалось доступным произвольное письмо как высокоавтоматизированный акт. Больная могла самостоятельно написать сложную фразу прописными буквами (на пример: «Я буду глубоко благодарна, если вы поможет справиться мне с моими трудностями»), но не могла прочесть ее по истечении некоторого времени.

Описанные выше симптомы возникли в результате нарушения мозгового кровообращения в бассейне левой задней мозговой артерии с образованием обширного очага ишемии, который охватывает медиобазальные отделы затылочной доли и вовлекает парагиппокампальную извилину височной доли (соответствует цитоархитектоническим полям 17, 18, 19, 37 и 39 по Бродману). В результате такого повреждения прерываются связи височной доли с областью гиппокампа, что и ведет к развитию нарушений памяти и амнестической афазии.

По данным литературы, при распространении очага на затылочную долю с поражением вторичных зрительных полей амнестическая афазия нередко сочетается с оптической агнозией и нарушением письма [6–9], что имеет место и в нашем наблюдении. Таким образом, представленный клинический случай интересен сочетанием синдрома амнестической афазии, буквенной агнозии и алексии, имеющим под собой четкую морфологическую основу, подтвержденную данными МРТ головного мозга.

Для дальнейшего улучшения когнитивных функций данной больной необходимо продолжение курсов нейротрофической и нейропротекторной терапии, а также продолжение длительных психолого-логопедических занятий.

## Список литературы

1. *Кадыков А.С.* Реабилитация после инсульта. М.: МЕДпресс-информ, 2003.
2. Клиническая психология (под ред. Б.Д. Карвасарского). СПб., 2004.
3. *Лурия А.Р.* Высшие корковые функции человека. М.: Медицина, 1962.
4. *Репина Н.В., Воронцов Д.В., Юматова И.И. и др.* Основы клинической психологии. М.: Медицина, 2003.
5. *Рябова В.С.* Отдаленные последствия инсульта по данным регистра. Журнал неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1986; 4: 532–536.
6. *Тонконогий И.М., Пуантре А.* Клиническая нейропсихология. СПб., 2007.
7. *Biran I., Coslett H.B.* Visual agnosia. *Curr. Neurol. Neurosci. Reports.* 2003; 3: 508–512.
8. *Case Studies in the Neuropsychology of Vision* (ed. by G.W. Humphreys). London, 1999: 225–230.
9. *Farah J.M.* Visual agnosia. Massachusetts, 2004.

## A course of speech restoration in amnesic aphasia with literal agnosia and alexia

E.S. Berdnikovich, N.V. Shakhparonova, A.S. Kadykov, E.M. Kashina, M.V. Krotenkova, A.V. Belopasova

*Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)*

**Key words:** amnesic aphasia, literal agnosia, optic alexia, rehabilitation

Speech problems are the second most significant defect (after movement disorders) in patients suffering from stroke. According to stroke registry data from Research Center of Neurology RAMS, in the acute phase of stroke aphasia occurs in 36.9% of cases, and dysarthria in 13%. In this paper, a clinical example of amnesic aphasia syndrome with literal agnosia and

alexia is presented, and foreground methods of correction directed to restoration of abnormal functions in this relatively rare form of speech disorders are discussed. Following medication therapy and daily logopedic training with the use of an adequate personal program, the patient clearly succeeded in alleviating the literal agnosia and forming the letter image.

**Контактный адрес:** Бердникович Елена Семеновна – асп., логопед III неврол. отд. ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80; e-mail: berdnickovitch.elena@yandex.ru;

Шахпаронова Н.В. – вед. науч. сотр. III неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Белопасова А.В. – асп. III неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Кадыков А.С. – зав. III неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Кашина Е.М. – вед. науч. сотр. III неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Кротенкова М.В. – зав. отд. лучевой диагностики ФГБУ «НЦН» РАМН.

# История кафедры нервных болезней Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского

(к 100-летию со дня основания)

И.И. Шоломов



Коллектив кафедры нервных болезней сегодня.

Слева направо: в первом ряду – Е.А. Салина, И.И. Шоломов, Н.А. Орнатская;

во втором ряду – Е.Б. Лихачева, А.М. Колоколова, Е.Б. Кузнецова, А.С. Крутцов, Е.И. Шоломова, Н.В. Щуковский.

Кафедра нервных и душевных болезней была открыта 1 июля 1912 г. в последнем 10-м Императорском медицинском университете, основанном в 1909 г. Ее организатором стал видный ученый, профессор Аристарх Михайлович Левковский (1865–1922), являвшийся воспитанником Томской и Харьковской неврологических школ. Этот первый период развития неврологической школы приходится на создание и становление кафедры, образования общества невропатологов и психиатров и непосредственно связан с деятельностью профессора А.М. Левковского. Систематический курс нервных болезней занимал 3 часа в неделю и сопровождался демонстрацией больных, доставленных из Александровской больницы (ныне городская больница № 2). Своего помещения кафедра не имела и только в 1913 г. по решению Совета Университета кафедра была расположена в частном доме по ул. Провиантской, д. 8 (ул. Я. Галана). С 1916 г. в частом помещении в д. 13 по той же улице был открыт «стационар на 16 кроватей». С 1918 г. базой кафедры служило открытое

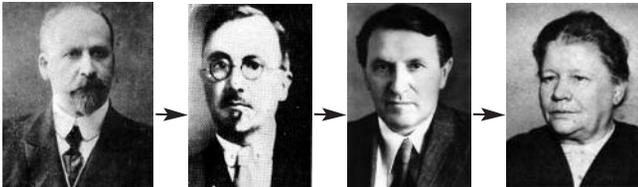
при 1-й городской больнице неврологическое отделение «на 60 кроватей».

После завершения организации педагогического процесса А.М. Левковский приступил к подготовке строительства клиники. В качестве члена строительной комиссии Саратовского университета он принимал активное участие в разработке проекта здания нервно-психиатрической клиники. Составленный по его заданию и чертежам план клиники был утвержден и начато ее строительство в Клиническом городке. Однако работы по возведению корпуса были приостановлены в связи с началом Первой мировой войны.

Второй период становления неврологической школы (1922–1930) характеризуется отделением от кафедры психиатрии в отдельную кафедру и образованием самостоятельной кафедры и клиники нервных болезней, а также созданием лечебной педагогики в Саратове. В эти годы

**Заведующие кафедрой нервных болезней СГМУ**

Аристарх Михайлович Левковский 1912–1922	Николай Евграфович Осокин 1922–1930	Константин Николаевич Третьяков 1931–1956	Анна Васильевна Ульянова 1956–1974
---	--	--	---



**Педиатрический факультет**

**Лечебный факультет**



**Кафедра неврологии ФПК ППС**



кафедрой и клиникой заведовал профессор Н.Е. Осокин – выпускник Казанского медицинского университета. Он был учеником Л.О. Даркшевича, воспитанника Московской и руководителя Казанской неврологических школ. Поэтому обществу невропатологов и психиатров

при Саратовском университете в 1925 г. было присвоено имя Л.О. Даркшевича.

До 1922 г. Н.Е. Осокин читал факультативный курс диагностики нервных болезней на правах самостоятельного преподавателя на Высших женских медицинских курсах, а затем стал вести обязательный курс нервных болезней, который до этого читал А.М. Левковский. На протяжении 8 лет (с 1922 по 1930 г.) почти ежегодно проводилась перестройка учебного процесса в связи с изменением учебного плана. Так, в 1922–1923 учебном году изучение невропатологии начиналось на 3-м и заканчивалось на 5-м курсах. Начиная с 1923–1924 учебного года, курс нервных болезней стал изучаться на 4-м и 5-м курсах, а с 1926–1927 – только в течение двух семестров: 7-го (4-й курс) и 10-го (5-й курс).

Учениками Н.Е. Осокина были С.М. Оксенгендлер, Д.А. Мельцер, И.Л. Стычинский, В.А. Ершов, А.К. Станкевич, А.М. Факторович. В клинической ординатуре учились В.Д. Дранкин, С.З. Липкина, И.Л. Шлюммер и др.

Н.Е. Осокиным при активном участии ординатора клиники И.Л. Стычинского был создан медико-педагогический пункт – первое в Саратове детское психоневрологическое учреждение. Поэтому Н.Е. Осокин по праву считается пионером научной постановки вопросов лечебной педагогики, сфера деятельности которой не ограничивалась только педологическим изучением больных, но также распространялась на здоровое подрастающее поколение.

Наряду с терапией органических поражений нервной системы проводилось лечение больных с неврозами, вегетативно-трофическими и эндокринными нарушениями, широко применялась бальнеотерапия и внедрялось электролечение. В 1927 г. клиника была переведена в главный корпус 1-й городской больницы и по-прежнему располагала 60 койками.

В 1930 г. медицинский факультет университета был преобразован в Саратовский медицинский институт.

Этот третий период становления кафедры (1931–1956) связан с деятельностью члена-корреспондента АМН СССР, профессора К.Н. Третьякова – основоположника нигральной теории паркинсонизма. Являясь питомцем Парижской неврологической школы, он создал самобытное саратовское направление развития неврологии, которое укреплялось и совершенствовалось в дальнейшем его учениками и профессорами А.В. Ульяновой (1956–1974) и М.Д. Поповьян (1974–1980). Для этого периода характерно создание единого коллектива кафедры и клиники: расширение клинической базы, развитие детской неврологии, оснащение кафедры новейшим оборудованием и проведение исследований на современном уровне, подготовка собственных кадров и укрупнение ими кафедры и клиники. Проведена разработка ряда важных научных направлений – ликворологии, рахитермометрии; получены представления о роли отека и набухания мозга в основе некоторых судорожно-гипертонических состояний; уточнены эпидемиология, этиология, патогенез, клиника и лечение цереброваскулярных и наследственных прогрессирующих нервно-мышечных заболеваний. Большое значение придавалось внедрению в практику результатов научных исследований, помощи органам здравоохранения в методической работе и подготовке неврологических кадров.



Коллектив кафедры неврологии ФПК ППС.

Слева направо: в первом ряду – Е.В. Лукина, А.Ю. Карась, Г.К. Юдина; во втором ряду – Н.С. Макаров, О.В. Колоколов, В.А. Галашевский

В 1978 г. кафедра нервных болезней была разделена на две самостоятельные кафедры – лечебного факультета, которую возглавил доцент Ю.Т. Сидельников, и педиатрического факультета во главе с М.Д. Поповьян. С 1980 г. заведовал кафедрой педиатрического факультета доцент В.В. Молчанов, а кафедрой нервных болезней лечебного факультета руководили доцент Т.С. Агеева (1979–1983), затем профессор Л.Я. Лившиц (1983–1996). Кафедрой педиатрического факультета руководил профессор Н.Н. Соловях.

В 1996 г. кафедры лечебного и педиатрического факультетов вновь были объединены. Возглавил кафедру профессор И.И. Шоломов.

С 2003 г. существуют две неврологические кафедры: кафедра нервных болезней (заведующий – проф. И.И. Шоломов) и кафедра неврологии ФПК ППС (заведующая – проф. О.Н. Воскресенская, с 2010 г. – доцент О.В. Колоколов).

Основной базой кафедры нервных болезней является Городская клиническая больница № 9. В клинике проходят обучение студенты лечебного, педиатрического, стоматологического, медико-профилактического факультетов, слушатели военно-медицинского института, иностранные студенты.

На протяжении всего периода становления и развития Саратовской неврологии сотрудники кафедры принимали самое активное участие в различных исследованиях. Научные поиски были направлены на морфологические проблемы при патологии нервной системы, изучение cerebrospinalной жидкости при ряде заболеваний, вопросы наследственной патологии, cerebrovascularных расстройств, хронические нейрогенные болевые синдромы и т.д.

Кафедра нервных болезней на протяжении ряда лет занимается вопросами диагностики и лечения хронических нейрогенных болевых синдромов. Под руководством проф. Л.Я. Лившица были определены биохимические, электрофизиологические параметры патологии, дана количественная оценка интенсивности болевого синдрома, принятая не только в нашей стране, но и за рубежом. Разработаны сложные методы борьбы с болью с примене-

нием стереотаксических методов лечения, электростимуляционных процедур, лазерного и магнитного излучений. По данной проблеме защищены диссертационные работы В.Г. Нинеля, В.Ю. Романенко, С.А. Ушаковой, А.С. Крутцова, Е.Б. Лихачевой, Т.В. Гришиной.

Традиционно в научную и лечебную программу кафедры включены вопросы диагностики и лечения острых и хронических сосудистых заболеваний нервной системы. В работах доцента Т.С. Агеевой, канд. мед. наук В.А. Попковой, И.А. Каримовой и др. изучались вопросы начальных признаков расстройства мозгового кровообращения, хронической и острой cerebrovascularной патологии. Ведутся работы по исследованию биохимических изменений крови и cerebrospinalной жидкости, исследуются коагуляционные и агрегационные свойства крови, применяются нейровизуализирующие методы диагностики. В лечении cerebrovascularных расстройств используются самые современные фармакологические препараты, волновая терапия, магнитная стимуляция, лазеролечение. По актуальной проблеме cerebrovascularной патологии защищены диссертационные исследования А.М. Панченко, Н.В. Павловой, Э.А. Каримовой, В.Е. Волжиной, О.П. Коноплеву, Е.Б. Лутошкиной.

Совместно с Научным центром неврологии РАМН кафедра занимается вопросами демиелинизирующих заболеваний нервной системы. Внедряются новые современные лекарственные препараты, что позволяет добиться долгой и стойкой ремиссии патологического процесса. Исследования А.Г. Стрекнева, Л.В. Золотых оформлены в диссертационные исследования. В настоящее время создан региональный центр по борьбе с рассеянным склерозом.

Совместно с Институтом травматологии и ортопедии Саратова сотрудники кафедры продолжают изучение вопросов диагностики и лечения легкой черепно-мозговой травмы, наиболее сложной в диагностическом плане. Разработаны и внедрены в повседневную практику определенные маркеры, указывающие на церебральную катастрофу, изучено состояние церебральной гемодинамики, биоэлектрической активности коры головного мозга, биохимические и электролитные сдвиги. По проблеме легкой черепно-мозговой травмы О.Н. Воскресенской защищена докторская диссертация. Продолжается изучение нейровизуализирующих критериев, разрабатываются вопросы оптимальной целенаправленной терапии.

На кафедре уделяется пристальное внимание изучению патологии нервной системы у детей, в частности, у детей первого года жизни. В результате исследований Е.В. Верижниковой, В.А. Усвицкого, Н.А. Орнатской, С.А. Левочкиной, Е.В. Лукиной, З.Ш. Багдуевой, О.А. Георгиевой и др. изучены вопросы перинатального повреждения головного и спинного мозга и его последствий. Исследовались вопросы минимальной мозговой дисфункции, встречающейся более чем у половины детей школьного возраста. Продолжается изучение перинатального поражения головного мозга при гипоксическом внутриутробном воздействии на плод, влияние экологических факторов на нервную систему ребенка.

Кафедра плодотворно сотрудничает с другими кафедрами и подразделениями вуза, со многими вузами и научно-исследовательскими институтами России. Сотрудники кафедры регулярно выступают с сообщениями на различных форумах в странах ближнего и дальнего зарубежья.

Совместная исследовательская работа привела к появлению новых научных работников, защитивших диссертации – С.Н. Сальникова, Ю.В. Голобурдина, О.Ю. Бричкова, Н.Е. Комлева, Н.В. Киреева

Традиционным направлением работы кафедры является изучение одной из приоритетных проблем современной неврологии и генетики – наследственной патологии нервной системы. На протяжении ряда лет создается регистр наследственных заболеваний нервной системы Саратовской области (доценты Г.К. Юдина, О.В. Колоколов).

Изучается поражение нервной системы при кожных и венерических заболеваниях: сифилисе, болезни Рейтера, псориазе, опоясывающим герпесе и др. В связи с ростом заболеваемости нейролюэсом проф. И.И. Шоломовым и доц. О.В. Колоколовым совместно с проф. А.Л. Бакулевым, доц. Е.В. Румянцевой и др. активно проводится изучение современного патоморфоза поражения нервной системы при данной патологии.

По материалам исследований за последние 5 лет защищено свыше 30 диссертационных работ, выпущено несколько межвузовских сборников, методических рекомендаций, учебных пособий, монографий. Материалы научных

разработок опубликованы в центральных изданиях нашей страны и за рубежом. Продолжается исследовательская работа.

На кафедре существует клиническая ординатура, обеспечивающая традиционно высокий уровень подготовки врачей-неврологов. Выпускники кафедры в настоящее время руководят неврологическими отделениями города, а также работают в других регионах России, за рубежом. Обучение в аспирантуре на кафедре нервных болезней позволяет усовершенствовать знания, проводить научную работу с учетом современных достижений неврологии.

Кафедра нервных болезней проводит большую лечебную работу. В неврологическом отделении больницы № 9 получили квалифицированное лечение тысячи больных. Проводится большая консультативная работа, осуществляются выезды во все районы Саратовской области, другие регионы России. Внедрены в повседневный лечебный процесс новые научные технологии по лечению больных с дискогенными радикулопатиями, сосудистыми заболеваниями центральной нервной системы.

Таким образом, в новое столетие своего существования кафедра входит уверенно и весомо – обогащенная замечательными традициями и преисполненная новых идей.

**Контактный адрес:** Шоломов Илья Иванович – докт. мед. наук, проф. 410030 Саратов, ул. Большая Горная, д. 43, б-ца № 9, кафедра нервных болезней. Тел.: +7 (8425) 28-89-52.

# Первая научно-практическая конференция неврологов Республики Таджикистан

10–12 мая 2012 г., в дни празднования очередной годовщины Победы в Великой Отечественной войне, в городе Душанбе состоялась Первая Республиканская научно-практическая конференция неврологов Таджикистана с международным участием «Актуальные вопросы неврологии». Значимость данному форуму придавал тот факт, что последнее мероприятие подобного масштаба в Таджикистане состоялось 27 лет назад, когда в далеком уже 1985 г. в Душанбе был организован Пленум Научного совета по неврологии совместно с объединенной научно-практической конференцией Института неврологии АМН СССР и неврологов республики. Понадобилось почти три десятилетия, чтобы на фоне бурных катаклизмов в общественной жизни стран СНГ восстановилась, наконец, связь времен, и коллеги-неврологи смогли вновь встретиться на гостеприимной таджикской земле.

Мероприятие было организовано Министерством здравоохранения Республики Таджикистан, Обществом неврологов Республики Таджикистан «Нейрон» и кафедрой неврологии и основ медицинской генетики Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино (Авиценна), а также при финансовой поддержке со стороны австрийской фармацевтической компании EVER PHARMA (региональный координатор по странам СНГ – В.А. Тихонов).

В работе конференции приняли участие руководители Министерства здравоохранения Республики Таджикистан, Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино, Таджикского Института последипломного образования, ведущие ученые-неврологи России, Беларуси, Казахстана, Грузии.

В связи с историческим характером конференции уместно было бы в самом кратком виде вспомнить основные вехи развития неврологии в Республике Таджикистан.

История школы неврологов в Таджикистане связана с именем крупнейшего деятеля русской медицинской науки, психиатра М.Я. Серейского. В связи с приездом в республику в годы Великой Отечественной войны неврологов Ф.М. Лисицы, а несколько позже – А.С. Пенцика, в 1942 г. была создана кафедра неврологии и психиатрии при Таджикском государственном медицинском университете имени Абуали ибни Сино, которая затем была разделена на две самостоятельные службы.

Значимый вклад в развитие кафедры, становление системы подготовки и предподготовки высококвалифицированных



Сопредседатели оргкомитета конференции профессора С.Н. Иллариошкин и Р.А. Рахмонов поздравляют с праздником Победы ветерана Великой Отечественной войны, заслуженного орденосца, патриарха и одного из основоположников неврологии в Республике Таджикистан профессора А.М. Пулатова.

неврологов из числа представителей местных национальностей после 1950-х гг. внесли выдающиеся неврологи России, преимущественно из состава Московской неврологической школы.

Начиная с 1963 г., после успешной защиты докторской диссертации, заведующим кафедрой неврологии избирается докт. мед. наук, проф. А.М. Пулатов, бессменно руководивший кафедрой до 1991 г. и остающийся на ней в настоящее время в качестве профессора-консультанта. Сегодня кафедру возглавляет его ученик, докт. мед. наук, проф. Р.А. Рахмонов.

В настоящее время в стране работает около 600 неврологов, которых объединяет организованное в 2000-е гг. Общество неврологов Республики Таджикистан «Нейрон» (председатель Общества – докт. мед. наук, проф. Р.А. Рахмонов). Неврологи Таджикистана имеют тесные научные связи с коллегами из различных стран СНГ, особенно с ведущими профильными научными учреждениями, такими как Научный центр неврологии РАМН (Москва) и др. Общество неврологов «Нейрон» является одним из учредителей **Международной Ассоциации организаций в области неврологии и нейронаук (МАНН)**, объединяющей ведущие научные центры, профессиональные общества и университеты стран СНГ и активно участвующей в разработке единых подходов к диагностике и лечению заболеваний нервной системы, внедрении совместных программ по изучению распространенности и эпидемиологии неврологической патологии в странах СНГ.

Но вернемся к конференции. На церемонии открытия с пленарным докладом на тему «Актуальные проблемы неврологии в Республике Таджикистан» выступил главный невролог Республики, заведующий кафедрой неврологии и основ медицинской генетики проф. Р.А. Рахмонов. В докладе был дан детальный анализ существующих проблем в работе неврологической службы страны, а также было отмечено, что правительство страны уделяет пристальное внимание решению сложных вопросов медицины и здоровья населения. За годы независимости Республики Таджикистан неврологическая служба оснащена новейшими медицинскими технологиями, успешно внедрены современные методы диагностики и лечения неврологических больных, организовано первое в стране инсультное отделение, которое позволило значительно улучшить показатели исходов заболевания у пациентов, перенесших инсульт. Диагностическая база страны в последние годы пополнена современными рентгеновскими и магнитно-резонансными компьютерными томографами ведущих производителей мира.

Это и многое другое говорит не только об успехах неврологов Таджикистана, но и о большом желании идти одним путем с ведущими в области здравоохранения европейскими странами.

Заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Российского Национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, проф. Н.Н. Заваденко выступил с содержательным пленарным докладом на тему «Последствия черепно-мозговых травм у детей». В докладе была представлена современная концепция черепно-мозговой травмы детского возраста, проанализированы основные подходы к ее диагностике и лечению, показана роль церебролизина в повышении эффективности проводимой терапии.

В пленарном докладе заместителя директора Научного центра неврологии РАМН, вице-президента Европейской Федерации неврологических обществ (EFNS), проф. С.Н. Иллариошкина освещена проблема дрожательных гиперкинезов: представлены современные взгляды на этиологию и патогенез различных форм тремора, рассмотрены наиболее актуальные вопросы клиники, патофизиологии, диагностики и лечения тремора. Доклад вызвал много вопросов со стороны участников конференции, в связи с чем можно сделать вывод об актуальности изучения

данной чрезвычайно распространенной формы двигательных расстройств в Таджикистане.

Большой интерес аудитории вызвали пленарные доклады заведующего кафедрой неврологии и нейрохирургии МАПО Минздрава Республики Беларусь, профессора В.В. Пономарева «Современные подходы к диагностике и лечению полиневропатий», главного научного сотрудника Научного центра неврологии РАМН, профессора Л.А. Калашниковой «Нарушения мозгового кровообращения у молодых лиц», заведующего кафедрой детской неврологии МАПО Минздрава Республики Беларусь, доцента Л.В. Шалкевича «Синдром вялого ребенка в практике детского невролога», профессора Тбилисского Государственного медицинского института И.В. Верулашвили «Антиоксиданты нового поколения при церебральной патологии», канд. мед. наук Л.А. Кузиной (Республика Казахстан) «Эффективность комплексной патогенетической терапии диабетической полиневропатии».

В дальнейшей программе конференции были представлены выступления местных специалистов, в которых обсуждались существующие проблемы развития неврологии и нейрохирургии в Республике Таджикистан, а также обобщался собственный опыт наблюдений эффективности ряда современных лекарственных препаратов, применяемых в неврологии.

В завершающей части конференции состоялось живое обсуждение поднятых проблем, в котором приняли участие как неврологи Таджикистана, так и гости из различных стран постсоветского пространства. По результатам конференции участниками была принята резолюция, в которой запланировано проведение **Первого съезда неврологов Республики Таджикистан** в мае 2014 г. Ожидается, что в нем примут участие неврологи России, Беларуси, Украины, Казахстана, Молдовы, Грузии и других государств; в период работы съезда предполагается также проведение Пленума МАНН.

**Р.А. РАХМОНОВ,**  
докт. мед. наук, профессор,  
главный невролог Министерства здравоохранения  
Республики Таджикистан, заведующий кафедрой  
неврологии и основ медицинской генетики ТГМУ имени  
Абуали ибни Сино, председатель общества неврологов  
Республики Таджикистан «Нейрон»

# ЦЕРЕТОН®

Холина альфосцерат

Капсулы 400 мг №14  
400 мг №28

Раствор для внутривенного  
и внутримышечного введения,  
250 мг/мл 4 мл №3  
250 мг/мл 4 мл №5

- Нейропротектор
- Промедиатор
- Установленная фармакокинетика
- Доказанный механизм действия
- Высокий профиль безопасности

## КИСЛОРОДНЫЙ КОКТЕЙЛЬ ДЛЯ МОЗГА И СЕРДЦА



*Энергия  
твоего  
интеллекта*

✓ Антиоксидант

✓ Антигипоксикант

# НЕЙРОКС

Этилметилгидроксипиридина  
сукцинат



Раствор для внутривенного  
и внутримышечного введения,  
100 мг/2мл №10  
250 мг/5мл №5



сотекс

На правах рекламы

Регистрационное удостоверение №: ЛС-002652 от 29.12.2006

Регистрационное удостоверение №: ЛСР-007439/09



# ЮБИЛЕЙНЫЙ XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

15–19 апреля 2013 года • Москва

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

□ Новые прогрессивные технологии диагностики, лечения и профилактики основных заболеваний человека □ Результаты изучения генома человека – практическому здравоохранению □ Редкие болезни. Новейшие технологии диагностики и лечения □ Персонализированная медицина □ Рациональная фармакотерапия в педиатрии □ Некоторые аспекты женского здоровья с позиции врачей различных специальностей □ Важные задачи вакцинопрофилактики и иммунодиагностики заболеваний человека □ Депрессивные и болевые расстройства в общей медицинской практике – актуальная междисциплинарная проблема. Пути решения □ Непрерывное образование врача первичного звена как основа повышения качества медицинской помощи

**Организационные формы:** пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

## ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Гастроэнтерология
- Внутренние болезни
- Химиотерапия и антибиотики
- Акушерство и гинекология
- Фтизиатрия
- Клиническая фармакология
- Стоматология
- Педиатрия (гастроэнтерология)
- Педиатрия (догоспитальная помощь)
- Педиатрия (кардиология)
- Педиатрия (неврология и нейрогенетика)

## КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Стоматология
- Клиническая фармакология
- Гастроэнтерология

## КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

**В РАМКАХ КОНГРЕССА ПРОХОДИТ** выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

**К КОНГРЕССУ ГОТОВИТСЯ** «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XIV выпуск)

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.11	28.12.12
Тезисы	01.09.11	15.12.12
Конкурсные работы	01.09.11	18.01.13
Регистрационные карты	01.09.11	08.04.13
Заявки на участие в выставке	01.09.11	07.03.13

## КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

Тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: [publish@medlife.ru](mailto:publish@medlife.ru) (тезисы)

[reg@medlife.ru](mailto:reg@medlife.ru) (регистрационные карты)

[trud@medlife.ru](mailto:trud@medlife.ru) (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

[stend@medlife.ru](mailto:stend@medlife.ru) (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт конгресса: [www.medlife.ru](http://www.medlife.ru)

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

# АМЕЛОТЕКС®

МЕЛОКСИКАМ



— и боль уходит

**Раствор для в/м введения:**

15 мг/1,5 мл № 3

15 мг/1,5 мл № 5

**Таблетки:**

7,5 мг №20

15 мг №10

15 мг №20



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ВРАЧЕБНОЕ ИЗДАНИЕ

# Медицинская газета®

Основано в 1893 году  
Выходит по средам и пятницам  
Распространяется в России и других странах СНГ

В тематических разделах «Конспект врача», «Здравоохранение», «Наука и практика», «Медицина и власть», «Время и мы», «Мир и здоровье», «Страница фармацевта» освещаются как самые современные методы диагностики и лечения, так и разнообразная жизнь медицинского сообщества.

объем издания: 16 полос.

Почтовые подписные индексы  
В Объединенном каталоге «Пресса России»:  
**50075** – ежемесячно, **32289** – полугодовая,  
**42797** – подписка на 2013 год

Подписку можно оформить также через редакцию газеты или через альтернативное подписное агентство в вашем городе.

Подробности подписки на электронную версию «МГ» – на сайте редакции: [www.mgzt.ru](http://www.mgzt.ru)

Бол. Суваревская пл., 1/2, Москва 129090.

Тел./факс: (495) 608 86 95, подписка: (495) 608 84 89, реклама: (495) 608 85 44  
e-mail: [mggazeta@post.ru](mailto:mggazeta@post.ru)



## Вейновские чтения

9-я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ  
ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ  
АКАДЕМИКА А.М.ВЕЙНА

# 15-16

## ФЕВРАЛЯ 2013 г.

Новое место проведения –  
Холидей Инн Сокольники

Москва, ул. Русаковская, 24

[vein.paininfo.ru](http://vein.paininfo.ru)    [vc@paininfo.ru](mailto:vc@paininfo.ru)

# АКТОВЕГИН®

энергия жизни



## Антигипоксанта и антиоксиданта, применяющийся в комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция).**
- **Диабетическая полиневропатия.**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия.**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения).**

*Сочетается с применением наружных форм Актовегина: 20% гель, 5% крем, 5% мазь.*

### Краткая информация по медицинскому применению препарата Актовегин:

Регистрационные номера: ПН 14635/01 от 26.02.08; ПН 014635/01 от 19.11.10; ПН 014635/04 от 19.12.07; ПН 014635/04 от 26.11.10; ПН 14635/03 от 19.12.07; ПН 14635/03 от 11.01.10; ПН 14635/03 от 18.10.10; ПН 014635/02 от 14.03.08. **Торговое название** – Актовегин. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят.

**Формы выпуска:** раствор для инъекций – 40 мг/мл, ампулы по 2 мл, 5 мл, 10 мл; раствор для инфузий – 4 мг/мл и 8 мг/мл в растворе натрия хлорида 0,9% 250 мл; 4 мг/мл в растворе декстрозы 250 мл. **Показания:** метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция); периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); заживление ран (язвы различной этиологии, трофические нарушения, пролежни, ожоги, нарушения процессов заживления ран); профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к препарату Актовегин или аналогичным препаратам, декомпенсированная сердечная недостаточность, отёк лёгких, олигурия, задержка жидкости в организме. С осторожностью: гиперхлоремия, гипернатриемия. Побочное действие: аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи, гипертермия) вплоть до анафилактического шока. В связи с возможностью возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить тест – 2 мл до начала инъекции, инфузии. **Способ применения и дозы:** до 5 мл возможно внутримышечное введение, от 200 до 2000 мг (250–500 мл) вводят внутривенно капельно медленно (2 мл/мин). В таблетках – по 1–2 таблетки 3 раза в сутки перед едой. Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов каждого конкретного заболевания. Продолжительность лечения зависит от индивидуального назначения. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.

Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

[www.actovegin.ru](http://www.actovegin.ru)

[www.nycomed.ru](http://www.nycomed.ru)

Подписка через  
почтовые отделения России

Подписной индекс  
в каталоге «Пресса России»

29662

Подписка на журнал через  
издательство ЗАО «РКИ Соверо пресс»

12 месяцев (четыре журнала в год) 1422 руб. 50 коп.  
6 месяцев (два журнала в полугодие) 736 руб. 20 коп.  
3 месяца (один журнал) 368 руб. 10 коп.

# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## БЛАНК-ЗАКАЗ

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

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

Телефон: \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_ Контактное лицо: \_\_\_\_\_

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»** или по факсу: **(499) 159-98-47** или по E-mail: **soveropress@bk.ru; www.annaly-nevrologii.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 **ОАО «Банк Москвы»** БИК 044525219  
(наименование банка получателя платежа)

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

**Журнал «Анналы клинической и  
экспериментальной неврологии»**  
(наименование платежа)

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика \_\_\_\_\_

Адрес плательщика \_\_\_\_\_

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

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

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

Подпись плательщика \_\_\_\_\_

Кассир

Квитанция

**ЗАО «РКИ 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 **ОАО «Банк Москвы»** БИК 044525219  
(наименование банка получателя платежа)

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

**Журнал «Анналы клинической и  
экспериментальной неврологии»**  
(наименование платежа)

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика \_\_\_\_\_

Адрес плательщика \_\_\_\_\_

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

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

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

Подпись плательщика \_\_\_\_\_

Кассир

# Не стоит больше ждать!

↓ **61%**

снижение относительного  
риска развития обострений  
рассеянного склероза  
в год по сравнению  
с интерфероном  
бета-1б в/м<sup>1</sup>



## ГИЛЕНИЯ. Краткое описание препарата.

**Лекарственная форма:** Финголимод. Капсулы 0,5 мг.

**Показания:** Ремиттирующий рассеянный склероз (РРС) – для уменьшения частоты клинических обострений болезни и снижения риска прогрессирования нетрудоспособности.

**Дозы и способ применения:** Одна капсула 0,5 мг внутрь 1 раз в сутки. Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов с нарушениями функции почек, у больных с легкими и умеренными нарушениями функции печени.

**Противопоказания:** Гиперчувствительность к финголимоду или любому другому компоненту препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Эффективность и безопасность применения препарата Гиления® у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

**Предосторожности:** Необходимо проводить ЭКГ исследование перед приемом первой дозы препарата и в конце 6-часового периода наблюдения. Необходимо измерять АД и ЧСС каждый час в течение 6-часового периода наблюдения. Данные рекомендации необходимо выполнять как минимум в течение 2 недель после окончания приема препарата. В случае возникновения симптомов брадикардии или атриовентрикулярной блокады 2 степени и выше или если QTc ≥ 500мс, а также, если через 6 часов после окончания введения препарата ЧСС соответствует самому низкому значению в течение всего периода наблюдения или ЧСС <45 ударов в минуту, то пациент должен находиться под тщательным наблюдением, пока симптомы не исчезнут или не будут устранены надлежащими мерами. Пациенту, которому требуется дополнительное медикаментозное вмешательство после введения первой дозы, показан мониторинг до следующего утра. После приема второй дозы препарата стратегия контроля состояния может быть такой, как описано выше. Препарат Гиления® не должен применяться у пациентов с атрио-вентрикулярной блокадой второй и выше степени, у пациентов с синдромом слабости синусового узла, сино-атриальной блокадой из-за риска развития угрожающих жизни нарушений сердечного ритма. Препарат Гиления® также не рекомендован к применению у пациентов с подтвержденной ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда или остановкой сердца в анамнезе, а также у пациентов с заслончатой сердечной недостаточностью, цереброваскулярными заболеваниями, неконтролируемой артериальной гипертензией, тяжелым нелеченным синдромом апноэ во сне, так как выраженная брадикардия опасна для таких пациентов. Препарат Гиления® не должен применяться у пациентов со значительным увеличением интервала QT (QTc>470мс (у женщин) или >450 мс (у мужчин)), а также у пациентов с соответствующими факторами риска удлинения интервала QT (например, с гипокалиемией, гипомagneмией или врожденным удлинением интервала QT). У пациентов с повторными синкопальными состояниями, симптоматической брадикардией препарат необходимо применять с осторожностью, под наблюдением кардиолога. Не рекомендовано применять препарат Гиления® у пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, кальциевые блокаторы, снижающие ЧСС, а также другие средства, снижающие ЧСС. У таких пациентов перед назначением препарата Гиления® необходима консультация кардиолога и необходимо подобрать терапию, не снижающую ЧСС. При отсутствии такой возможности необходим тщательный мониторинг. После приема первой дозы, уменьшения частоты сердечных сокращений начинается в течение часа с максимальным снижением через 6 часов. Сердечный ритм возвращается к исходному уровню спустя 1 месяц регулярного приема препарата. Пациенты, не имеющих в анамнезе данных о перенесенной ветряной оспе или вакцинации против Varicella zoster (VZV), до начала терапии обследуются для выявления антител к VZV. При отсутствии антител вакцинация проводится

за 1 месяц до начала

терапии во избежание поствакцинальных осложнений. На фоне терапии и 2 месяца после ее окончания отмечается снижение числа лимфоцитов, что приводит к повышению риска развития инфекций. Необходимо соблюдать предосторожность у пациентов ≥65 лет (опыт применения ограничен). Требуется особое наблюдение за пациентами с развившимися симптомами инфекционного заболевания, при необходимости следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии. Для возобновления терапии оценивается соотношение «польза/риск». На фоне терапии препаратом Гиления® возможно развитие отека макулы, особенно у пациентов с наличием увеита в анамнезе и сопутствующим сахарным диабетом. Рекомендуется проводить офтальмологическое обследование до лечения, в первые 3-4 месяца, затем регулярно у пациентов из группы риска. В случае развития отека макулы лечение препаратом следует прекратить. С осторожностью используется у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. При развитии выраженного поражения печени терапия прекращается.

**Взаимодействие:** Не рекомендуется совместное применение препарата Гиления® с антиаритмическими препаратами Ia класса (например, хинидин, прокаинамид) или II класса (например, амиодарон, соталол). Не рекомендуется начинать терапию финголимодом на фоне лечения кальциевыми блокаторами, снижающими сердечный ритм (верапамил, дилтиазем, ивабрадин и др.), а также другими препаратами, способствующими снижению ЧСС (например, дилтиаземом). С осторожностью использовать с противоопухолевыми, иммуносупрессивными или иммуномодулирующими во время и спустя 2 месяца после окончания терапии. С осторожностью при смене терапии у пациентов, ранее получавших лекарственные препараты, подавляющие иммунную систему, такие как натализумаб или митоксантрон. Не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами. Во время терапии препаратом, а также в течение 2-х месяцев после прекращения лечения финголимодом вакцинация может быть менее эффективной.

**Побочное действие:** Очень часто (>10%): инфекции, вызванные вирусом гриппа, головная боль, диарея, боль в спине, повышение активности «печеночных» ферментов, кашель. Часто (1-10%): бронхит, синусит, гастроэнтерит, инфекции, вызванные вирусом герпеса, грибковая инфекция, брадикардия, головокружение, парестезия, мигрень, астения, экзема, алопеция, кожный зуд, снижение веса, одышка, першение, боль в глазах, нечеткость зрения, повышение артериального давления, лейкопения, лимфопения. Нечасто (<1%): пневмония, макулярный отек. **Пост-маркетинговые наблюдения:** изолированные случаи полной АВ-блокады, спонтанно разрешающейся, наблюдались в течение 6 часов после приема препарата.

**Форма выпуска:** Капсулы 0,5 мг, по 7 или 14 капсул в блистер из ПВХ/ПВДФ. По 2 или 7 блистеров по 14 капсул (календарная упаковка); по 1 блистеру по 7 капсул (перфорированный блистер) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ/  
NOVARTIS PHARMA AG, SWITZERLAND, MANUFACTURED BY NOVARTIS PHARMA STEIN AG,  
SWITZERLAND.

1. E.Havrdova et al. Clinical and magnetic imaging outcomes in subgroups of patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (FTY720): results from the FREEDOMS and TRANSFORMS phase 3 studies. ECTRIMS 2011, p473. <http://www.postersview.com/ECTRIMS2011/view.php?nu=386>



 **Аклизе**<sup>®</sup>  
алтеплаза

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

В случае введения препарата в течение четырех с половиной часов после появления симптомов\*

## Он перенес инсульт... но вовремя получил **Аклизе**<sup>®</sup>



Препарат **Аклизе** одобрен к применению Управлением США по контролю за продуктами и лекарственными средствами (FDA) в 1996 г. Применение **Аклизе** у больных с острым ишемическим инсультом одобрено Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.  
Приказ от 21.03.05 №592-Пр/05.

Регистрационный номер: П N014214/01 от 31.07.2008.  
Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией.

\*Инструкция по медицинскому применению препарата П N014214/01-250511

ООО «Берингер Ингельхайм»  
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16 А, стр. 3  
тел: +7 (495) 411 7801; факс +7 (495) 411 7802  
С вопросами и предложениями обращаться по адресу:  
119049, РФ, Москва, ул. Донская, д.29/9, стр. 1

 **Boehringer  
Ingelheim**