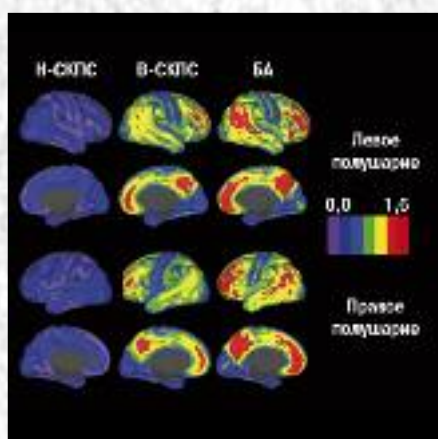


Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

4



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Хирургия атеросклеротических поражений сонных артерий
и ишемический инсульт
Накопление бета-амилоида при болезни Альцгеймера
Атрофия скелетных мышц при хроническом алкоголизме
Оценка церебральной эндотелиальной деструкции
при энтеровирусном менингите
ЭЭГ-особенности ранних стадий болезни Паркинсона
Функциональное состояние мозга у больных с астенией

Экспериментальная неврология

Модуляторы ЭКС как нейропротекторы

Технологии

Транскраниальная сонография при экстрапирамидных заболеваниях

Клинический разбор

Лучевой некроз головного мозга

Кафедра

20-летие кафедры нервных болезней ФППО
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Информация

I Российско-Белорусская научно-практическая конференция
по нейростоматологии «Болевые синдромы в области головы,
лица и полости рта»

МЕКСИДОЛ®

Возрождая энергию жизни!

Оригинальный российский
антиоксидант и антигипоксанта
прямого действия

Применение Мексидола в неврологии:

- Острые нарушения мозгового кровообращения
- Хроническая церебральная ишемия
- Дисциркуляторная, дисметаболическая, посттравматическая, токсическая, смешанная энцефалопатии
- Вертебро-базиллярная недостаточность
- Черепно-мозговая травма
- Вегето-сосудистая дистония, астения
- Легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза
- Тревожные расстройства при невротических и невротоподобных состояниях
- Полиневропатии различного генеза



ФАРМАСОФТ
www.mexidol.ru
www.pharmasoft.ru

* Препараты зарегистрированы в Государственном реестре лекарственных средств РФ от 10 декабря 2004 г. № 2414. ** Стандарт Мексидола является стандартом качества, утвержденным Государственным комитетом по стандартизации Российской Федерации от 1 сентября 2002 г. № 133.

научно – практическая олимпиада

МЕКСИДОЛ®
**10 лет врачебной
практики – гарантия
эффективности и
безопасности**

Обобщение опыта клинического
применения и научных исследований
препарата Мексидол®

*Фармасофт собирает друзей
10 лет ВМЕСТЕ!*

Организатор олимпиады - российская фармацевтическая компания
«Фармасофт» - производитель оригинального препарата Мексидол®

Сроки проведения: март 2010 – март 2011

Подробно всю информацию Вы можете узнать на нашем сайте www.mexidol.ru
в разделе «Олимпиада». E-mail: olimpiada@pharmasoft.ru

Организатор - компания  ФАРМАСОФТ



**Журнал Научного совета по неврологии Российской Федерации
Научный центр неврологии РАМН**

Главный редактор

З.А. Суслина

Заместители главного редактора

С.Н. Иллариошкин

М.А. Пирадов

Ответственные секретари

Т.С. Гулевская

В.М. Пивоварова

Редакционная коллегия

Г.Н. Авакян

Н.Н. Боголепов

Ю.Я. Варакин

И.А. Завалишин

А.С. Кадыков

Л.А. Калашникова

В.Н. Корниенко

В.Г. Скребицкий

М.М. Танашян

Н.Н. Яхно

Редакционный совет

Г.Н. Бельская

А.А. Болдырев

А.И. Григорьев

М.Ф. Исмаилов

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. Хаспеклов

В.И. Шмырев

В.П. Чехонин

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

Том 4. № 4 2010

УЧРЕДИТЕЛИ: НЦН РАМН, ЗАО «РКИ СОВЕРО ПРЕСС».

© Издатель ЗАО «РКИ Соверо пресс». Президент В.Б. Тараторкин.

Арт-директор: О.Н. Валентинов, редактор: Е.Н. Субботина, верстка: Е.В. Анферова, отдел развития и распространения: К.А. Бабаскина.

Россия, 119435 г. Москва, Б. Пироговская, д. 2/6. Телефон-факс: (499) 159-94-77, 159-64-26, e-mail: soveropress@bk.ru, www.soveropress.ru, www.neurology.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.

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 3 000. Подписной индекс в каталоге «Пресса России»: 29662.

На 1-й с. обложки: рис. 1 из статьи А. Г. Власенко, Д. К. Моррис, М. А. Минтон (с. 11).

В номере:

Оригинальные статьи

4

Клиническая неврология

Результаты хирургического лечения атеросклеротических стенозирующих поражений внутренних сонных артерий у пациентов, перенесших ишемический инсульт

П.О. Казанчян, В.А. Попов, Р.Н. Ларьков, А.В. Есаян, С.В. Котов, И.А. Козлова

— *Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (Москва)*

Регионарная характеристика накопления бета-амилоида на доклинической и клинической стадиях болезни Альцгеймера

10

А.Г. Власенко, Д.К. Моррис, М.А. Минтон — *Медицинский факультет Вашингтонского университета (Сент-Луис, США)*

Механизмы развития атрофии скелетных мышц при хронической алкогольной интоксикации

15

Ю.В. Казанцева, Г.А. Маслова, Е.А. Лысенко, О.Е. Зиновьева, Б.С. Шенкман, Н.Н. Яхно

— *Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем РАН (Москва)*

Методика и возможности прижизненной ликворологической оценки церебральной эндотелиальной деструкции при энтеровирусном менингите

20

В.В. Пилипенко, И.А. Вознюк, М.В. Клур, В.Е. Карев, А.В. Семенов — *Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА (Санкт-Петербург)*

Клинико-электроэнцефалографический анализ ранних стадий болезни Паркинсона

25

Н.В. Титова, Е.А. Катунина, О.М. Олейникова, Ю.В. Лагутин, Ю.Н. Бездольный, Г.Н. Авакян

— *Российский государственный медицинский университет (Москва)*

Особенности функционального состояния мозга и когнитивных функций у больных вегетативной дистонией в сочетании с выраженной астенией	31
--	----

С.А. Гордеев, С.Б. Шварков, Г.В. Ковров, С.И. Посохов, Н.А. Дьяконова — Научный центр неврологии РАМН, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Психоневрологический диспансер № 14 Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва)

Экспериментальная неврология	37
-------------------------------------	----

Модуляторы эндогенной каннабиноидной системы как нейропротекторы

Е.Е. Генрихс, М.Ю. Бобров, Е.Л. Андрианова, Н.М. Грецкая, А.А. Лыжин, А.В. Блаженнова, Л.Е. Фрумкина, В.В. Безуглов, Л.Г. Хаспекоев — Научный центр неврологии РАМН, Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (Москва)

Технологии	43
-------------------	----

Возможности транскраниальной сонографии в диагностике экстрапирамидных заболеваний

Е.Ю. Федотова, А.О. Четкин, С.Н. Иллариошкин — Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Клинический разбор	51
---------------------------	----

Лучевой некроз головного мозга у больного с псевдотуморозным течением рассеянного склероза

О.Е. Гурьянова, Н.И. Стойда, Р.Н. Коновалов, И.А. Завалишин — Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Кафедра	56
----------------	----

20-летие кафедры нервных болезней факультета последипломного профессионального образования врачей Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

В.Л. Голубев — Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Информация	59
-------------------	----

I Российско-Белорусская научно-практическая конференция по нейростоматологии «Болевые синдромы в области головы, лица и полости рта»

Е.В. Байдина — Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Результаты хирургического лечения атеросклеротических стенозирующих поражений внутренних сонных артерий у пациентов, перенесших ишемический инсульт

П.О. Казанчян, В.А. Попов, Р.Н. Ларьков, А.В. Есаян, С.В. Котов, И.А. Козлова

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского (Москва)

Проведено исследование динамики восстановления нарушенных функций после ишемического инсульта у 121 пациента с атеросклеротическими стенозами внутренних сонных артерий. Пациентам было выполнено хирургическое лечение — каротидная эндартерэктомия — в сроки от одного месяца до пяти лет после перенесенного инсульта. Оценивали соматический, неврологический и нейропсихологический статус, функциональное состояние, качество жизни. Проводили дуплексное сканирование прецеребральных артерий, нейровизуализацию. После каротидной эндартерэктомии отмечено достоверное снижение очагового неврологического дефицита, уменьшение степени выраженности когнитивных нарушений, повышение качества жизни, нормализация функционального состояния. У прооперированных пациентов зарегистрировано 2,5% ишемических событий.

Ключевые слова: ишемический инсульт, каротидная эндартерэктомия, восстановление нарушенных функций

Церебральный инсульт является важнейшей медико-социальной проблемой, его доля в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности населения весьма высока. В Российской Федерации заболеваемость инсультом — 350–450 человек на 100 тыс. населения. Инвалидизация вследствие инсульта занимает первое место среди всех причин первичной инвалидности, достигая 80%. Лишь у 11–13% больных, перенесших инсульт, наблюдается полный регресс симптоматики. Смертность от инсульта в нашей стране занимает в общей структуре смертности второе место, уступая лишь смертности от кардиоваскулярных заболеваний. Летальность в острой стадии инсульта составляет примерно 35%, увеличиваясь на 12–15% к концу первого года после перенесенного инсульта. Частота повторных инсультов оценивается в 27–30%, в течение пяти лет половина больных переносят повторный ишемический инсульт (ИИ) [1, 2, 4, 9, 15].

На сегодняшний день среди всех ишемических нарушений мозгового кровообращения уточненного генеза выделяют пять основных патогенетических подтипов инсульта. Встречаются они со следующей частотой: атеротромботический — 34%, кардиоэмболический — 22%, гемодинамический — 15%, лакунарный — 22%, гемореологический — 7% [3, 5]. Наибольший интерес с точки зрения сосудистой хирургии вызывают гемодинамический и эмбологенный факторы, причинами которых являются окклюзионно-стенозические поражения сонных артерий.

Целесообразность хирургического лечения стенозирующих и окклюзирующих поражений внутренней сонной артерии (ВСА) в настоящее время не является предметом дискуссий. Эффективность хирургической коррекции

нарушенного кровотока в профилактике острых нарушений мозгового кровообращения доказана многочисленными исследованиями [7, 11, 12, 16, 17]. Однако до настоящего времени остается дискуссионным вопрос о влиянии реконструктивных операций при атеросклеротических поражениях на пластичность головного мозга — способность к компенсации структурных и функциональных расстройств. Процессы, связанные с нейропластичностью, могут носить как системный, так и локальный характер. Локализация не является неизменной, головной мозг взрослого человека сохраняет потенциал пластичности, а кортикальные отделы могут ремоделироваться, задействуя отдаленные интактные структуры [6, 8, 13, 18].

Цель настоящего исследования: оценить эффективность хирургического лечения пациентов с поражениями ВСА, перенесших ИИ.

Характеристика больных и методы исследования

Проанализированы результаты хирургического лечения 121 пациента, перенесшего ИИ в каротидном бассейне: 104 пациента имели изолированные стенозы ВСА, 17 пациентов — стенозы ВСА <70% в сочетании с патологической извитостью. Средний возраст пациентов составил $62,1 \pm 5,3$ лет. У 74 (61,2%) пациентов наблюдался «малый инсульт», у 47 (38,8%) — ИИ со стойкими последствиями. Сопутствующая патология — гипертоническая болезнь II стадии — наблюдалась у 72 пациента, транзиторная артериальная гипертония — у 41, сахарный диабет 2 типа — у 35, сахарный диабет 1 типа в стадии компенсации — у 21, ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда, нарушение сердечного ритма) — у 46, заболевания желудочно-

кишечного тракта (язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки) — у 32.

Пациентов наблюдали в предоперационном периоде, раннем послеоперационном периоде, через один, три, шесть и 12 месяцев после операции. Также проанализированы результаты хирургического лечения в отдаленные сроки — до пяти лет.

Алгоритм обследования включал:

- 1) клиническое неврологическое обследование с оценкой неврологических расстройств по шкале NIH-NINDS[EC6];
- 2) балльную оценку функционального состояния после инсульта (шкала Barthel);
- 3) опросник качества жизни EQ5D (Walker, Roster, 1993);
- 4) нейропсихологическое тестирование:
 - тест рисования часов (Lovenstone, Gauthier, 2001);
 - тест повторения цифр из Векслеровской шкалы памяти (Wechsler Memory Scale-WMS) в адаптации А.Ю. Панасюк (1983);
 - краткую шкалу оценки психического статуса (Mini Mental State Examination — MMSE, Folstein et al., 1975);
 - «батарею лобной дисфункции» (Frontal Assessment Battery, Dubois et al., 1999);
- 5) ультразвуковое исследование (УЗИ) прецеребральных сосудов (дуплексное сканирование, транскраниальную доплерографию, спектральный анализ доплеровского сигнала);
- 6) рентгеноконтрастную и магнитно-резонансную ангиографию (в случаях, когда УЗИ-методы не позволяли получить исчерпывающую информацию о характере поражений интраторакальных сегментов сонных артерий);
- 7) рентгеновскую компьютерную томографию (РКТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) головы.

Нейровизуализационное исследование подтверждало наличие очагового поражения головного мозга (табл. 1 и 2). При оценке размеров очага поражения использовали классификацию НИИ неврологии РАМН (1986): лакунарные очаги — до 10 мм, мелкие очаги — до 15 мм, средние очаги — 20–50 мм, крупные очаги — более 50 мм.

Пациентам проводилось хирургическое лечение — каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ) — в сроки от одного месяца до пяти лет после перенесенного ИИ. При патологической деформации ВСА дополнительно проводилась резекция проксимального сегмента ВСА с редрессацией и

таблица 1: Локализация постинсультных очагов по результатам нейровизуализационного обследования 121 пациента

	п	%
Корковые	16	13,2
Подкорковые	27	22,3
Корково-подкорковые	24	19,8
Множественные	26	21,5
Не обнаружено	28	23,1

таблица 2: Размеры постинсультных очагов по результатам нейровизуализационного обследования 121 пациента

	п	%
Крупные	5	4,1
Средние	32	26,4
Мелкие	25	20,7
Лакунарные	29	24
Не обнаружено	30	24,8

имплантацией в старое устье. Показаниями к КЭАЭ являлись: стеноз ВСА >70% независимо от его течения, наличие одного эпизода транзиторной ишемической атаки (ТИА) или ИИ при стенозе ВСА более 50%. В случае патологической извитости операция проводилась при наличии нарушения кровообращения, соразмерного циркуляторным расстройствам, наблюдаемым при гемодинамически значимом окклюзирующем поражении сонных артерий (PSV — 200 см/с).

Хирургическое лечение выполнялось в условиях общей анестезии. Во всех случаях проводилась интраоперационная защита головного мозга путем создания системной управляемой гипертонии, а также применения мембраностабилизаторов и антигипоксантов. В случае низкой и критической степени толерантности головного мозга к ишемии использовали временный внутрипросветный шунт. В послеоперационном периоде пациенты получали антиагрегантную терапию, а также дополнительную терапию, соответствующую сопутствующим заболеваниям.

Результаты

При обобщении полученных результатов хирургического лечения обследованной категории пациентов, перенесших ИИ, наиболее тщательно анализу были подвергнуты результаты хирургического лечения изолированных атеросклеротических стенозов ВСА (104 пациента).

При клинико-неврологическом, нейропсихологическом обследовании у пациентов, перенесших малый инсульт, в предоперационном периоде наблюдалось полное восстановление нарушенных функций. Исходный средний балл по шкале NIH-NINDS у пациентов с ИИ со стойкими последствиями составил $9,6 \pm 1,2$ балла. Общемозговые симптомы выявлялись у 38 пациентов (31,4%), центральный парез мышц, иннервируемых VII и XII парами черепных нервов, — у 27 (22,3%), гемипарез — у 31 (25,6%), монопарез — у 10 (8,3%), гемигипестезия — у 28 (23,1%), координаторные нарушения — у 36 (29,8%), корковая дизартрия, элементы афазии — у 24 (19,8%).

В период наблюдения один-три месяца после КЭАЭ отмечалась положительная динамика в неврологическом статусе, которая становилась более отчетливой к шести месяцам послеоперационного периода: наблюдалось уменьшение выраженности неврологического дефицита, постепенный регресс центрального гемипареза, нарушений в координаторной и чувствительной сферах, нарушений речи. К 12-му месяцу наблюдения после КЭАЭ средний балл по шкале NIH-NINDS составлял $6,8 \pm 0,4$ баллов ($p < 0,05$ при сравнении с исходными значениями). Это позволяет говорить об активизации процессов нейропла-

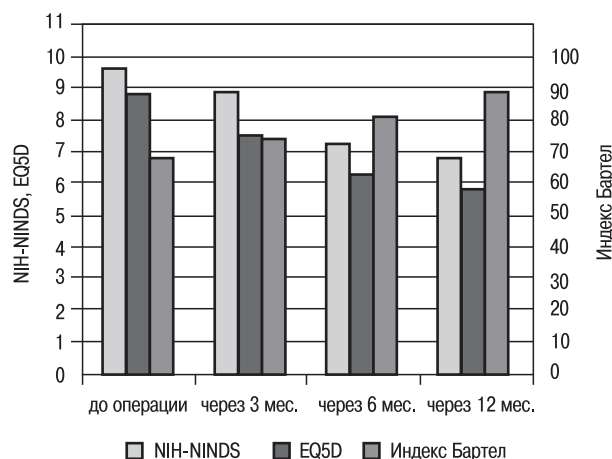


рис. 1: Динамика показателей шкалы NIH-NINDS, опросника EQ5D, индекса Бартел (средний балл) у оперированных больных

стичности у пациентов с инсультом в условиях корригированного КЭАЭ мозгового кровотока (рис. 1).

В течение всего периода наблюдения (три, шесть, 12 месяцев) было отмечено постепенное повышение физической и социальной активности, улучшение общего физического состояния, что объективно отражало возрастание оценки по шкале Бартел — с $68,2 \pm 2,4$ баллов исходно до $89,1 \pm 1,1$ ($p < 0,05$) через 12 месяцев после КЭАЭ. Объективным интегральным показателем, отражающим личную оценку здоровья и влияние его состояния на все аспекты жизни, является показатель качества жизни EQ5D у пациентов составила $8,9 \pm 1,4$. Выявлено достоверное уменьшение показателей через три, шесть и 12 месяцев после КЭАЭ (вплоть до $5,9 \pm 0,2$ баллов, $p < 0,05$). Положительная динамика заключалась в улучшении общего восприятия состояния своего здоровья и жизнедеятельности, прежде всего вследствие достоверного уменьшения показателей «боль — дискомфорт», «беспокойство — депрессия».

Состояние когнитивной сферы является одним из важнейших факторов, определяющих степень реадaptации после инсульта, поскольку лишь включение пациента в социум позволяет полноценно проводить реабилита-

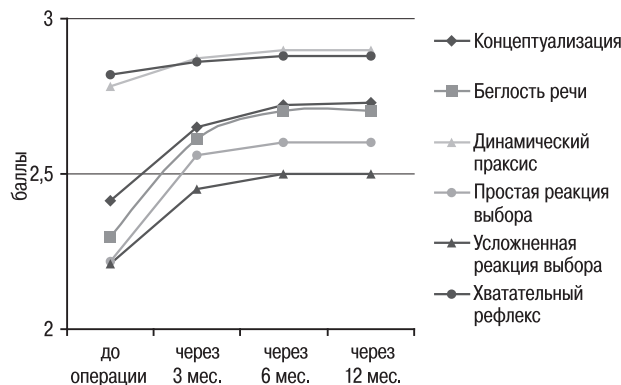


рис. 2: Динамика показателей шкалы FAB (средний балл) у оперированных больных

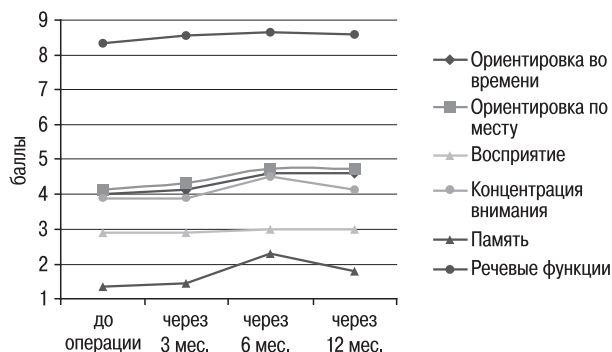


рис. 3: Динамика показателей шкалы MMSE (средний балл) у оперированных больных

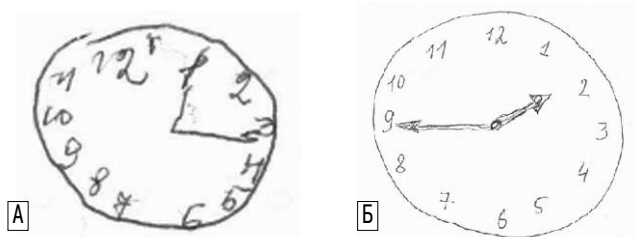


рис. 4: Динамика показателей теста рисования часов

ционные мероприятия. Анализируя результаты нейропсихологического тестирования (рис. 2–4), следует отметить, что пациенты исходно и в процессе годичного наблюдения не имели признаков деменции (средняя оценка — около 25 баллов по шкале MMSE в течение всего срока исследования).

Больных просили: «Нарисуйте круглые часы с цифрами на циферблате, с указанием времени — 13.45». На рис. 4 показан результат больного Н. (65 лет): А — исходно (7 баллов); Б — повторно через шесть месяцев после КЭАЭ (10 баллов).

Значительного изменения уровня других показателей также не произошло, однако у пациентов в послеоперационном периоде (через шесть и 12 месяцев) отмечено достоверное улучшение нейродинамических, регуляторных когнитивных, оптико-пространственных функций. Положительная динамика прослеживалась за счет повышения процессов запоминания, мышления, внимания. Возросли концептуализация интеллекта, беглость речи, улучшилась кратковременная память.

Таким образом, и в когнитивной сфере после КЭАЭ обнаружены положительные сдвиги, однако динамика по сравнению с восстановлением двигательных функций выявлялась позже — к шестому месяцу после операции. Данная тенденция типична для пациентов, перенесших инсульт: уже в остром периоде заболевания начинается уменьшение степени парезов конечностей, в то время как консолидация мышления, восстановление высших корковых функций отсрочиваются до раннего восстановительного периода.

Учитывая современную тенденцию к проведению КЭАЭ как можно в более раннем периоде после инсульта, важным является вопрос о влиянии срока, прошедшего от

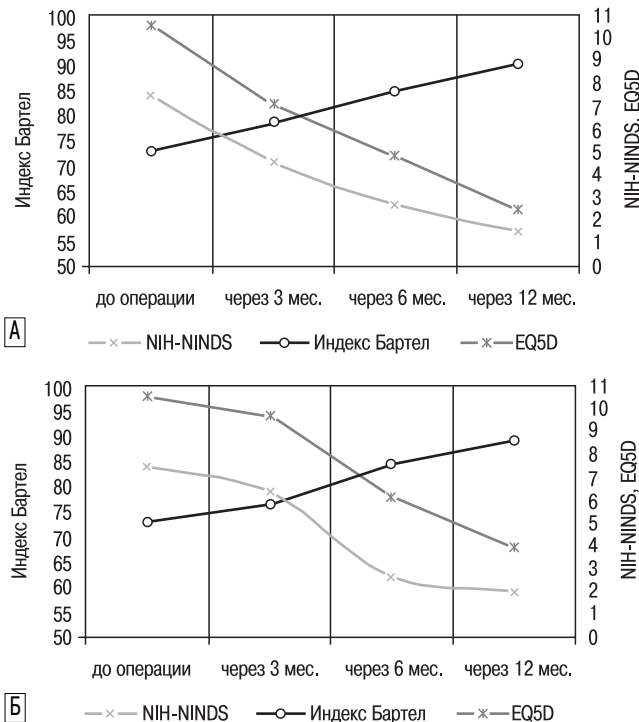


рис. 5: Динамика восстановления нарушенных функций в зависимости от сроков выполнения КЭАЭ.

А — первая группа пациентов, Б — вторая группа пациентов

момента инсульта до КЭАЭ, на процессы восстановления нарушенных функций.

Для оценки этого аспекта пациенты были разделены на две группы: первую — составили пациенты, которым КЭАЭ была выполнена через один-шесть месяцев после перенесенного ИИ, вторую — больные, которым КЭАЭ была выполнена через один-пять лет после перенесенного ИИ (рис. 5).

В обеих группах в послеоперационном периоде отмечен регресс неврологических, когнитивных расстройств, повышение уровня функциональных возможностей и качества жизни. Однако у пациентов первой группы восстановление нарушенных функций отмечено уже спустя один-три месяца после КЭАЭ, в то время как во второй группе — лишь через шесть месяцев после КЭАЭ.

За время наблюдения повторное нарушение мозгового кровообращения случилось у трех (2,5%) пациентов, из них у двух — в бассейне реконструированной ВСА, у одного — в бассейне контралатеральной ВСА; все пациенты умерли. В двух случаях причиной явился тромбоз ВСА, а в одном — эмболия в сосуды головного мозга, произошедшая в момент введения внутреннего шунта. Смерть от сердечно-сосудистого заболевания (острый инфаркт миокарда) зарегистрирована в период наблюдения у двух (1,7%) пациентов.

Обсуждение

Операции на ветвях дуги аорты, среди которых наибольшее количество приходится на КЭАЭ, способствуют профилактике первичных и повторных ИИ, снижению

смертности, инвалидизации, улучшению качества жизни пациентов. В Российской Федерации в последние годы наблюдается неуклонный рост числа таких вмешательств. Однако в целом, хирургические методы до настоящего времени не заняли должного места в комплексе лечебных мероприятий, применяемых к больным с ИИ. Возможное объяснение заключается в том, что в настоящее время не существует единого подхода к выполнению КЭАЭ в зависимости от времени, прошедшего с момента перенесенного ИИ.

Так, Е. Баркаускас и Ф. Мескаускаене (2005), А. Фокин (2003), J. Luc Gay, A. Curtil (2005) предлагают выполнять КЭАЭ в ближайшие часы после перенесенного ИИ, другие специалисты — В.П. Еремеев, Н.Я. Шемякина (2005), J.B. Ricco (2000) рекомендуют проведение КЭАЭ не менее чем через две недели. Но большинство хирургов проводят КЭАЭ через месяц после перенесенного ИИ.

По данным В. Ranter (2005), следование концепции отсроченных операций привело к развитию повторных ИИ у 12% наблюдаемых им больных. При этом большинство осложнений произошло в срок три-четыре недели после перенесенного ИИ, то есть могли бы быть предотвращены более ранней операцией. По данным Б.К. Келдиерова (2007), у больных после ИИ положительный эффект от КЭАЭ в виде полного выздоровления или улучшения отмечен в 78,9% случаев (у 75 из 95 больных). При легких остаточных явлениях ИИ положительный эффект отмечен в 89,8% случаев (44 из 49 пациентов), при умеренном неврологическом дефиците — в 74,3% (26 из 35), при выраженном — в 45,4% (5 из 11). Состояние 17,9% пациентов не изменилось и лишь у 3,1% отмечалось ухудшение состояния. Было показано, что наилучшие результаты операции наблюдаются в первые месяцы после перенесенного ИИ, через шесть месяцев степень регресса исходного неврологического дефицита резко снижается, через пять лет — регресса практически не происходит.

В нашем исследовании регресс неврологического дефицита наблюдался как у пациентов, оперированных в первые месяцы после перенесенного ИИ (в период один-три месяца наблюдения после КЭАЭ), так и у пациентов, оперированных через один-три года после перенесенного ИИ (к шестому месяцу наблюдения после КЭАЭ). У 76,6% (36 из 47) пациентов с ИИ со стойкими последствиями отмечалась положительная динамика в виде регресса неврологического дефицита, восстановления памяти и внимания, улучшения функционального состояния и качества жизни. В 23,4% случаев (11 пациентов из 47) состояние не изменилось.

Процессы нейропластичности, обеспечивающие восстановление нарушенных функций у пациентов, перенесших инсульт, наиболее активны в первые дни и месяцы после мозговой катастрофы, в остром и раннем восстановительном периодах. Чем больший срок от момента инсульта проходит, тем ниже потенциал восстановления; к сожалению, спустя полгода уже не приходится ожидать существенного восстановления нарушенных функций.

Именно это положение делает актуальным развитие системы ранней реабилитации пациентов, применение которой демонстрирует высокую эффективность. Среди наблюдавшихся нами пациентов абсолютное большинство составляли лица, перенесшие инсульт один-шесть месяцев назад, поэтому потенциал восстановления нарушенных функций

у них был велик. После проведения КЭАЭ имела место положительная динамика в виде регресса двигательных, чувствительных и координаторных расстройств, восстановления памяти и внимания, заметного улучшения функционального статуса.

Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие гемодинамически значимого стеноза (окклюзии) ВСА является прогностически неблагоприятным фактором в отношении восстановления функций, нарушенных вследствие инсульта. Устранение же стеноза путем КЭАЭ приводит к возобновлению восстановительного потенциала, очевидно, вследствие активизации процессов нейропластичности на фоне повышения мозгового кровотока.

Хорошо известен еще один аспект действия КЭАЭ — профилактика повторных инсультов [1, 10, 14]. Полученные в нашем исследовании данные подтверждают результаты предшествующих работ — показатель «летальность + инсульт» составил 6,7%. Согласно данным нашего предыдущего исследования, в группе пациентов, перенесших ИИ и имевших гемодинамически значимые стенозы ВСА, на фоне консервативной терапии показатель «летальность + инсульт» составил 37,1% в течение года наблюдения. Это еще раз подчеркивает эффективность хирургических методов лечения у данной категории больных.

Список литературы

1. Покровский А.В. Профилактика ишемического инсульта: хирургия магистральных артерий головы. В сб.: Труды I Национального Конгресса «Кардионеврология». М., 2008: 27–30.
2. Скоромец А.А., Стаховская Л.В., Белкин А.А. Новые возможности нейротекции в лечении ишемического инсульта. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт» 2008; 22: 32–38.
3. Суслина З.А. Сосудистая патология головного мозга: итоги и перспективы. Анн. клин. эксперим. неврол. 2007; 1: 10–16.
4. Суслина З.А., Пирадов М.А. (ред.) Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. М: МЕДпресс-информ, 2008.
5. Танащян М.М., Лагода О.В., Домашенко М.А. Профилактика ишемических инсультов у пациентов с атеросклеротической патологией магистральных артерий головы. Атмосфера. Нервные болезни 2008; 1: 2–6.
6. Butefisch C.M., Netz J., Webling M. et al. Remote changes in cortical excitability after stroke. Brain 2003; 126: 470–481.
7. Cao P., Giordano G., De Rango P. et al. Eversion versus conventional carotid endarterectomy: late results of a 85 prospective multicenter randomized trial. J. Vase. Surg. 2000; 31: 19–30.
8. Cao Y., D'Olhaberriague L., Vikingstad E.M. et al. Pilot study of functional MRI to assess cerebral activation of motor function after post-stroke hemiparesis. Stroke 1998; 29: 112–122.
9. Caro J.J., Huybrechts K.F., Kelley H.E. Predicting treatment costs after acute ischemic stroke on the basis of patient characteristics at presentation and early dysfunction. Stroke 2001; 32: 100–106.
10. Cina C.S., Clase C.M., Haynes R.B. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Cochrane Database Syst. Rev. 2000: CD001081.
11. Darling R.C., Shah D.M., Chang B.B. et al. Carotid endarterectomy using the eversion technique. J. Semin. Vasc. Surg. 2000; 3: 4–9.
12. European Carotid Surgery Trialists (ECST) Collaborative Group. MRC European carotid surgery trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis. Lancet 1991; 337: 1235–1243.
13. Johansson B.B. Brain plasticity and stroke rehabilitation. Stroke 2000; 20: 223–230.
14. Kasner S.E., Chimowitz M.I., Lynn M.J. et al. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. Circulation 2006; 113: 555–563.
15. Kavanagh S., Knapp M., Patel A. Costs and disability among stroke patients. J. Public Health Med. 1999; 21: 385–394.
16. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. N. Eng. J. Med. 1991; 325: 445–453.
17. Peiper C., Nowack J., Ktenidis K. et al. Eversion endarterectomy versus open thromboendarterectomy and patch plasty for the treatment of internal carotid artery stenosis. Eur. J. Vase. Endovasc. Surg. 1999; 10: 339–343.
18. Yan T., Hui-Chan C.W.Y., Li L.S.W. Functional electrical stimulation improves motor recovery of the lower extremity and walking ability of subjects with first acute stroke. Stroke 2005; 36: 80–85.

Results of surgical treatment of atherosclerotic stenosis of carotid arteries in patients after ischemic stroke

P.O. Kazanchyan, V.A. Popov, R.N. Larkov, A.V. Esayan, S.V. Kotov, I.A. Kozlova

M.F. Vladimirsky Moscow regional clinical research institute

Key words: ischemic stroke, carotid endarterectomy, neurological recovery

Dynamics of neurological recovery was assessed in 121 patients with atherosclerotic stenosis of the internal carotid arteries suffered from stroke. Patients underwent carotid endarterectomy that was carried out from 1 month to 5 years after stroke. Somatic, neurologic and neuropsychological state, as well as functional characteristics and quality of life were assessed, and

ultrasound testing of the brachiocephalic arteries and neuroimaging studies were carried out. After carotid endarterectomy, significant decrease in the severity of focal neurological symptoms and cognitive impairment, increase in quality of life and functional improvement was registered. Post-operatively, ischemic events occurred in 2.5% of patients.

Контактный адрес: Козлова Инна Александровна — асп. отд. хирургии сосудов и ишемической болезни сердца Московского областного научно-исследовательского клинического институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ). Москва 129110, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 10.

Тел.: +7 (495) 684-57-38, +7 (916) 516-35-92, факс: 681-15-78; e-mail: in.24@mail.ru.

П.О. Казанчян — докт. мед. наук, проф., зав. отд. хирургии сосудов и ишемической болезни сердца МОНИКИ;

В.А. Попов — докт. мед. наук, гл. науч. сотр. отд. хирургии сосудов и ишемической болезни сердца МОНИКИ;

Р.Н. Ларьков — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. хирургии сосудов и ишемической болезни сердца МОНИКИ;

А.В. Есаян — асп. отд. хирургии сосудов и ишемической болезни сердца МОНИКИ;

С.В. Котов — докт. мед. наук, проф., зав. отд. неврологии МОНИКИ (Москва)

Регионарная характеристика накопления бета-амилоида на доклинической и клинической стадиях болезни Альцгеймера

А.Г. Власенко, Д.К. Моррис, М.А. Минтон

Медицинский факультет Вашингтонского университета (Сент-Луис, США)

Накопление бета-амилоида (Аβ) в виде сенильных бляшек в коре головного мозга является одним из наиболее характерных патоморфологических признаков болезни Альцгеймера (БА). Согласно концепции доклинической стадии БА, накопление Аβ может отмечаться задолго до появления клинической симптоматики. В настоящем исследовании мы рассчитали уровень накопления Аβ в различных областях головного мозга с помощью радиофармпрепарата N-метил-[¹¹C]2-(4'-метиламинофенил)-6-гидроксibenзотиазола ([¹¹C]PIB) у 16 больных с умеренно выраженной деменцией альцгеймеровского типа (ДАТ) и у 223 человек в возрасте от 50 до 86 лет, у которых не отмечалось каких-либо когнитивных расстройств. Пороговый уровень, превышение которого свидетельствует о патологическом характере накопления Аβ, определяли по среднему значению потенциала связывания [¹¹C]PIB для четырех участков коры головного мозга с наиболее высоким Аβ. В обеих группах — и с низким (n = 181), и с высоким (n = 42) уровнем Аβ — наибольшее накопление [¹¹C]PIB отмечалось в предклинье. У больных с ДАТ уровень Аβ был существенно выше, чем у клинически бессимптомных лиц во всех исследованных участках головного мозга с максимальными значениями в области предклинья и префронтальных отделах коры. Полученные данные свидетельствуют, что предклинье является областью коры головного мозга, которая наиболее рано вовлекается в процесс накопления Аβ.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, бета-амилоид, доклиническая диагностика, предклинье, позитронная эмиссионная томография, [¹¹C]PIB

Депозиты бета-амилоида (Аβ) в структуре сенильных бляшек в коре головного мозга являются одним из наиболее характерных патоморфологических признаков болезни Альцгеймера (БА), при этом повышенное накопление Аβ может отмечаться за многие годы до появления первых клинических симптомов деменции альцгеймеровского типа (ДАТ) [16, 28]. В последние годы были разработаны радиофармпрепараты, позволяющие метить Аβ-бляшки *in vivo* с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) [1, 46, 49]. Наибольшее распространение получил радиофармпрепарат N-метил-[¹¹C]2-(4'-метиламинофенил)-6-гидроксibenзотиазол или [¹¹C]PIB (производное от "Pittsburgh Compound-B"), продемонстрировавший высокую специфичность при БА [19, 26, 29]. К настоящему времени для [¹¹C]PIB подробно изучены основные методологические аспекты, а также проведено сопоставление результатов [¹¹C]PIB ПЭТ с данными биопсии и патологоанатомических исследований [17, 21, 32].

Применение [¹¹C]PIB позволило выявить повышенное накопление Аβ в головном мозге не только у больных БА, но и у лиц (преимущественно пожилого возраста), не имеющих каких-либо клинических проявлений БА. При этом характер повышенного накопления [¹¹C]PIB при визуальной оценке ПЭТ-изображений практически полностью совпадает с таковым при БА [9, 29]. Эти наблюдения подтверждают правомочность гипотезы о наличии доклинической стадии БА, выдвинутой ранее на основании патологоанатомических данных [3, 16, 28, 45].

На необходимость выделения доклинической стадии БА указывают следующие факты:

- развитие атрофии гиппокампа и некоторых других областей мозга у лиц из группы риска [7, 43];

- расстройство у этих же лиц функциональных связей различных систем мозга, аналогичное таковому при ДАТ [14, 39];
- более выраженное снижение когнитивных функций у здоровых лиц с высоким уровнем Аβ в коре головного мозга по сравнению с теми, у кого не отмечается существенного накопления Аβ [43].

Кроме того, как показывают предварительные данные, высокий уровень накопления Аβ свидетельствует о большей вероятности появления клинической симптоматики БА в течение последующих трех-четырех лет [29].

Задачей настоящего исследования была регионарная характеристика накопления Аβ, а также сравнительная количественная оценка индивидуального вклада отдельных областей мозга в патологический процесс у лиц пожилого возраста без каких-либо признаков когнитивных расстройств и при ДАТ.

Характеристика больных и методы исследования

Пациенты. В исследование включили 223 человека (средний возраст $67,9 \pm 9,7$ лет) без признаков когнитивных расстройств, а также 16 больных с умеренно выраженной ДАТ (средний возраст $76,5 \pm 7,0$ лет). Работа проводилась в исследовательском центре по изучению БА (Knight Alzheimer's Disease Research Center) Вашингтонского университета. Протокол исследования был описан в предыдущих публикациях [2, 26, 27]. Все пациенты прошли неврологический осмотр, при этом особое внимание уделялось выявлению потенциальных когнитивных расстройств. При наличии таковых оценивали степень их выраженности по клинической шкале деменции (Clinical Dementia Rating, CDR), в которой 0 означает отсутствие деменции, а 3 —

тяжелое когнитивное расстройство [27]. Клинический диагноз, установленный на основании вышеуказанных стандартных критериев, в 93% случаев подтверждается патоморфологическими исследованиями [2].

ПЭТ-исследование осуществлялось с помощью аппаратов «Siemens 961 HR ECAT» или «Siemens 962 HR+ ECAT» (СТИ, Knoxville KY). После помещения в сканер исследуемый получал внутривенно ~12 мCi [¹¹C]PIВ, затем проводили 60-минутное сканирование. После реконструкции проводили регистрацию ПЭТ- и МР-изображений. В каждом случае по стандартному протоколу на МР-томограммах обводили контуры и реконструировали трехмерные участки интереса в различных областях мозга, включая предклинье, префронтальные области коры, латеральные отделы височной извилины, прямую извилину, затылочную кору и головку хвостатого ядра [26].

Количественную оценку потенциалов связывания проводили с помощью графического анализа Logan [22], используя в качестве референтной области кору мозжечка [23]. Для оценки глобального (для всего мозга в целом) уровня накопления Аβ рассчитывали *средний корковый потенциал связывания* (СКПС), определяя среднюю величину потенциалов связывания для четырех областей мозга, наиболее значимых в плане накопления Аβ при БА: предклинье, префронтальной области коры головного мозга, прямой извилины и латеральных отделов височной извилины [26]. Пороговой величиной СКПС, указывающей на наличие патологического накопления Аβ, считали 0,18 [9, 26, 30, 39]. Сравнительную оценку потенциалов связывания [¹¹C]PIВ в различных областях мозга в различных группах исследуемых проводили с помощью теста Стьюдента ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

У больных с ДАТ при визуальной оценке (рис. 1) отмечался высокий потенциал связывания [¹¹C]PIВ в значительной части коры головного мозга, более выраженный в префронтальных областях коры головного мозга и в предклинье.

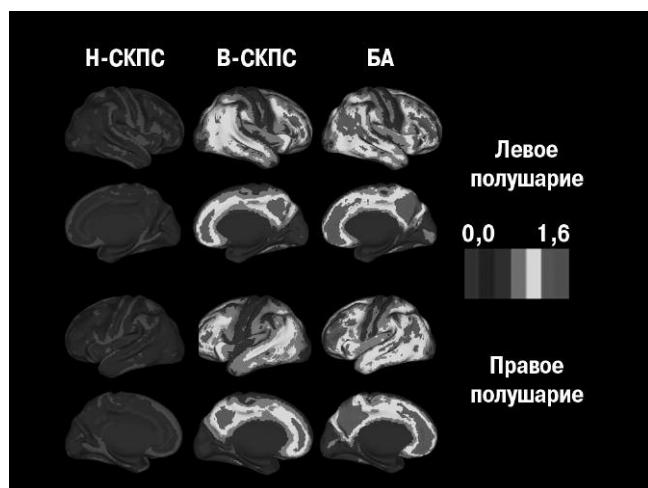


рис. 1: Визуальная характеристика регионарного накопления Аβ при отсутствии когнитивных расстройств и при БА.

Обозначения: СКПС – средний корковый потенциал связывания; Н-СКПС – низкий уровень СКПС; В-СКПС – высокий уровень СКПС

Примечание: цветную версию рис. 1 см. на обложке.

таблица 1: Оценка кровотока во всех группах эксперимента

	n	Потенциал связывания [¹¹ C]PIВ						
		Пред-клинье	Пре-фронтальная область	Височная извилина	Прямая извилина	Затылочная кора	Хвостатое ядро	СКПС
Н-СКПС	181	0,08 ± 0,09	-0,01 ± 0,08*	0,04 ± 0,06*	-0,06 ± 0,07*	0,08 ± 0,06	-0,03 ± 0,08*	0,01 ± 0,06*
В-СКПС	42	0,66 ± 0,24	0,52 ± 0,36*	0,41 ± 0,22*	0,37 ± 0,23*	0,22 ± 0,15*	0,33 ± 0,22*	0,49 ± 0,22*
БА	16	0,97 ± 0,38	0,96 ± 0,46	0,69 ± 0,28*	0,62 ± 0,27*	0,35 ± 0,25*	0,42 ± 0,35*	0,81 ± 0,32*

Обозначения: СКПС – средний корковый потенциал связывания; Н-СКПС – низкий уровень СКПС (<0,18); В-СКПС – высокий уровень СКПС (0,18); БА – болезнь Альцгеймера; n – количество исследованных в группе.

Примечание: * – значения отличные от предклинья (тест Стьюдента, $p < 0,05$).

Значительно меньше данный потенциал был выражен в затылочной, височной и сенсорно-моторной коре, что подтвердилось данными количественного анализа (табл. 1).

У 181 из 223 бессимптомных лиц СКПС не превышал порогового уровня (СКПС <0,18). У 42 человек было выявлено превышение порогового уровня потенциала связывания [¹¹C]PIВ (СКПС 0,18). Таким образом, у здоровых людей, не имеющих когнитивных расстройств, патологическое повышение накопления Аβ в головном мозге отмечалось в 18,8% случаев. Визуально характер накопления Аβ у бессимптомных лиц с повышенным уровнем Аβ в значительной степени совпадал с таковым при ДАТ, однако степень накопления была существенно меньше. При этом наибольший уровень потенциала связывания [¹¹C]PIВ отмечался в предклинье.

Результаты настоящего исследования, основанного на большом клиническом материале, подтверждают наше предыдущее наблюдение, сделанное с помощью [¹¹C]PIВ ПЭТ: высокий уровень накопления Аβ может отмечаться при отсутствии сколь-либо значимых когнитивных расстройств [26], причем в существенном числе случаев (примерно 20%) [43]. Преимущественная локализация очагов повышенного накопления Аβ на доклинической стадии БА в целом совпадает с таковой при развернутой клинической картине БА. Будучи впервые обнаруженным, избыточное накопление Аβ максимально выражено в предклинье и, в меньшей степени, в префронтальных областях коры головного мозга. Потенциал связывания [¹¹C]PIВ в затылочной коре, прямой извилине и головке хвостатого ядра был наименее выраженным среди всех исследованных областей.

В настоящем исследовании мы подтвердили целесообразность использования предложенного нами ранее способа идентификации и отбора лиц «высокого риска» — индивидов без когнитивных расстройств, но имеющих весьма высокую вероятность их скорого появления с последующим развитием развернутой клинической картины БА. По сравнению с визуальной оценкой [¹¹C]PIВ-изображений, определение пороговой величины потенциала связывания [¹¹C]PIВ предоставляет возможность гораздо более точной

количественной характеристики уровня накопления Аβ на ранней, доклинической стадии заболевания.

Раннее выявление повышенного уровня Аβ имеет большое значение для расширения и детализации наших представлений о процессах старения, не сопровождающихся когнитивными расстройствами, и в особенности — для дифференциальной диагностики с доклинической стадией БА.

Основная патогенетическая теория БА, предполагающая наличие так называемого «амилоидного каскада», утверждает, что нарушение обмена белка — предшественника Аβ, и последующая повышенная агрегация Аβ являются основными патогенетическими процессами при БА [10, 12, 13]. Избыточное накопление Аβ вызывает ряд последовательных явлений патологического характера, включая формирование нейрофибриллярных клубков, окислительный стресс, воспалительные реакции, токсические воздействия и синаптические расстройства. Все это, в конце концов, приводит к гибели клеток и появлению клинической симптоматики.

В указанный процесс могут вносить свой вклад и многие другие факторы [42], такие как наличие ε4-аллеля гена аполипопротеина Е — известный фактор риска, связанный с более ранним развитием клинической симптоматики БА [6, 30]. В то же время, сходная патоморфологическая картина при аутосомно-доминантных формах БА и при БА с поздним началом указывает на наличие общего провоцирующего фактора. Аβ может оказывать непосредственное токсическое воздействие на нейроны [38]. Мутации в гене белка-предшественника амилоида повышают риск развития БА с ранним началом, а также семейных форм БА [11, 31, 44].

Поскольку в молодом и, в большинстве случаев, в пожилом возрасте (при отсутствии когнитивных расстройств) не отмечается избыточного накопления Аβ, преодоление среднечислового порогового уровня и повышенное накопление Аβ именно в тех регионах, которые поражаются при БА, является, бесспорно, важным событием. Именно этот момент, на наш взгляд, может служить отправной точкой для инициации каскада патологических реакций, которые затем могут приобрести необратимый характер и привести к гибели нервных клеток, причем, возможно, уже независимо от наличия и уровня Аβ.

Наши результаты в целом соответствуют данным, полученным в других исследованиях. При БА с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с радиофармпрепаратами ^{99m}Tc-hexamethylpropylenemine (^{99m}Tc-HMPAO) и ^{99m}Tc-ethylcysteinate dimer (^{99m}Tc-ECD) было продемонстрировано существенное снижение гемодинамики в области предклинья [4, 15, 20, 35]. При этом гипо-

перфузия отмечалась у 59% больных с поздним началом БА и у 95% больных с ранним началом БА [18]. По данным ПЭТ, с лигандом [¹⁸F]FDG снижение метаболизма глюкозы в области предклинья может развиваться раньше, чем в других отделах коры головного мозга [25, 36]. Отметим, что такое снижение метаболизма может отмечаться не только при БА, но и на доклинической стадии БА при наличии ε4-аллеля аполипопротеина Е [34, 41]. У больных с ранним началом БА высокая корреляция между уровнем накопления Аβ по данным [¹¹C]PIB и снижением метаболизма глюкозы по данным [¹⁸F] FDG была отмечена в задних отделах поясной извилины и предклинья, но не в других участках мозга [8].

Предклинье принадлежит к области ассоциативной коры головного мозга, ответственной за процессы пространственно-ориентированного поведения [37], а также эпизодической памяти [5]. Кроме того, предклинье входит в состав так называемой сети фоновой активности мозга (default network) — особой группы областей головного мозга, в которой отмечается деактивация (снижение активности) при комплексной психофизиологической стимуляции других регионов. Предполагается, что функцией этой сети является обеспечение фонового состояния бодрствования и слежения за окружающей действительностью [24, 33, 40]. Эти области максимально активны, когда мозг пребывает в состоянии покоя. Примечательно, что большинство регионов этой сети, и в особенности предклинье, характеризуются наиболее высоким уровнем аэробного гликолиза, и именно уровень гликолиза коррелирует с уровнем накопления Аβ [47, 48].

В заключение: полученные нами данные свидетельствуют, что предклинье, по-видимому, является областью коры головного мозга, в которой в первую очередь, задолго до появления клинических признаков БА, начинается патологическое накопление Аβ. Уровень накопления Аβ остается максимальным по сравнению с другими регионами, как на доклинической, так и на клинической стадиях БА.

Финансирование данного исследования осуществлялось грантами национальных институтов здоровья (NIH) США P50 AG05133, P50 AG05681, P30 NS048056, и P01 AG03991, грантом P01AG026276 Dana Foundation, а также фондом «Charles F. and Joanne Knight Initiative», оказывающим значительную финансовую поддержку исследовательскому центру по изучению БА Вашингтонского университета.

Мы благодарны персоналу исследовательского центра по изучению БА Вашингтонского университета, а также всем, принявшим участие в проекте, за их совместные усилия, обеспечившие успешное осуществление нашего исследования.

Список литературы

1. Agdeppa E.D., Kepe V., Liu J. et al. Binding characteristics of radio-fluorinated 6-dialkylamino-2-naphthylethylidene derivatives as positron emission tomography imaging probes for beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease. J. Neurosci. 2001; 21: RC189.
2. Berg L. Clinical Dementia Rating (CDR). Psychopharmacol. Bull. 1988; 24: 637–639.

3. Braak H., Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol. (Berl.) 1991; 82: 239–259.
4. Bradley K.M., O'Sullivan V.T., Soper N.D. et al. Cerebral perfusion SPET correlated with Braak pathological stage in Alzheimer's disease. Brain 2002; 125: 1772–1781.

5. Cavanna A.E., Trimble M.R. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioral correlates. *Brain* 2006; 129: 564–583.
6. Corder E.H., Saunders A.M., Strittmatter W.J. et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261: 921–923.
7. Dickerson B.C. New frontiers in computational analysis of human hippocampal anatomy. *Hippocampus* 2009; 19: 507–509.
8. Edison P., Archer H.A., Hinz R. et al. Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease. An [11C]PIB and [18F]FDG PET study. *Neurology* 2007; 68: 501–508.
9. Fagan A.M., Mintun M.A., Mach R.H. et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 512–519.
10. Hardy J., Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 1991; 12: 383–388.
11. Hardy J., Duff K., Hardy K.G. et al. Genetic dissection of Alzheimer's disease and related dementias: amyloid and its relationship to tau. *Nat. Neurosci.* 1998; 1: 355–358.
12. Hardy J., Selkoe D.J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; 297: 353–356.
13. Hardy J.A., Higgins G.A. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992; 256: 184–185.
14. Hedden T., Van Dijk K.R., Becker J.A. et al. Disruption of functional connectivity in clinically normal older adults harboring amyloid burden. *J. Neurosci.* 2009; 29: 12686–12694.
15. Huang C., Wahlund L.O., Svensson L. et al. Cingulate cortex hypoperfusion predicts Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *BMC Neurol.* 2002; 2: 9.
16. Hulette C.M., Welsh-Bohmer K.A., Murray M.G. et al. Neuropathological and neuropsychological changes in "normal" aging: evidence for preclinical Alzheimer disease in cognitively normal individuals. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1998; 57: 1168–1174.
17. Ikonomic M.D., Klunk W.E., Abrahamson E.E. et al. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain* 2008; 131: 1630–1645.
18. Kemp P.M., Hoffmann S.A., Holmes C. et al. The contribution of statistical parametric mapping in the assessment of precuneal and medial temporal lobe perfusion by 99mTc-HMPAO SPECT in mild Alzheimer's and Lewy body dementia. *Nucl. Med. Commun.* 2005; 26: 1099–1106.
19. Klunk W.E., Engler H., Nordberg A. et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.* 2004; 55: 306–319.
20. Kogure D., Matsuda H., Ohnishi T. et al. Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J. Nucl. Med.* 2000; 41: 1155–1162.
21. Leinonen V., Alafuzoff I., Aalto S. et al. Assessment of beta-amyloid in a frontal cortical brain biopsy specimen and by positron emission tomography with carbon 11-labeled Pittsburgh Compound B. *Arch. Neurol.* 2008; 65: 1304–1309.
22. Logan J., Fowler J.S., Volkow N.D. et al. Graphical analysis of reversible radioligand binding from time-activity measurements applied to [N-11C-methyl]-(-)-cocaine PET studies in human subjects. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1990; 10: 740–747.
23. Logan J., Fowler J.S., Volkow N.D. et al. Distribution volume ratios without blood sampling from graphical analysis of PET data. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1996; 16: 834–840.
24. Lustig C., Snyder A.Z., Bhakta M. et al. Functional deactivations: change with age and dementia of the Alzheimer type. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 2003; 100: 14504–14509.
25. Minoshima S., Giordani B., Berent S. et al. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 1997; 42: 85–94.
26. Mintun M.A., Larossa G.N., Sheline Y.I. et al. [11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 67: 446–452.
27. Morris J.C. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993; 43: 2412–2414.
28. Morris J.C., Price A.L. Pathologic correlates of nondemented aging, mild cognitive impairment, and early-stage Alzheimer's disease. *J. Mol. Neurosci.* 2001; 17: 101–118.
29. Morris J.C., Roe C.M., Grant E.A. et al. Pittsburgh compound B imaging and prediction of progression from cognitive normality to symptomatic Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 1469–1475.
30. Morris J.C., Roe C.M., Xiong C. et al. APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Ann. Neurol.* 2010; 67: 122–131.
31. Price D.L., Sisodia S.S. Mutant genes in familial Alzheimer's disease and transgenic models. *Annu. Rev. Neurosci.* 1998; 21: 479–505.
32. Price J.C., Klunk W.E., Lopresti B.J. et al. Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2005; 25: 1528–1547.
33. Raichle M.E., MacLeod A.M., Snyder A.Z. et al. A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98: 676–682.
34. Reiman E.M., Caselli R.J., Yun L.S. et al. Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 752–758.
35. Sakamoto S., Matsuda H., Asada T. et al. Apolipoprotein E genotype and early Alzheimer's disease: a longitudinal SPECT study. *J. Neuroimaging* 2003; 13: 113–123.
36. Salmon E., Collette F., Degueldre C. et al. Voxel-based analysis of confounding effects of age and dementia severity on cerebral metabolism in Alzheimer's disease. *Hum. Brain Mapp.* 2000; 10: 39–48.
37. Selemon L.D., Goldman-Rakic P.S. Common cortical and subcortical targets of the dorsolateral prefrontal and posterior parietal cortices in the rhesus monkey: evidence for a distributed neural network subserving spatially guided behavior. *J. Neurosci.* 1988; 8: 4049–4068.
38. Selkoe D.J. Soluble oligomers of the amyloid beta-protein impair synaptic plasticity and behavior. *Behav. Brain Res.* 2008; 192: 106–113.
39. Sheline Y.I., Raichle M.E., Snyder A.Z. et al. Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biol. Psychiatry* 2010; 67: 584–587.
40. Shulman G.L., Fiez J.A., Corbetta M. et al. Common blood flow changes across visual tasks: II. Decreases in cerebral cortex. *J. Cognit. Neurosci.* 1997; 9: 648–663.
41. Small G.W., Ercoli L.M., Silverman D.H. et al. Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97: 6037–6042.
42. Small S.A., Duff K. Linking Abeta and tau in late-onset Alzheimer's disease: a dual pathway hypothesis. *Neuron* 2008; 60: 534–542.
43. Storandt M., Mintun M.A., Head D., Morris J.C. Cognitive decline and brain volume loss as signatures of cerebral amyloid-beta peptide deposition identified with Pittsburgh compound B: cognitive decline associated with Abeta deposition. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 1476–1481.
44. Tanzi R.E., Kovacs D.M., Kim T.W. et al. The gene defects responsible for familial Alzheimer's disease. *Neurobiol. Dis.* 1996; 3: 159–168.
45. Tomlinson B.E., Blessed G., Roth M. Observations on the brains of non-demented old people. *J. Neurol. Sci.* 1968; 7: 331–356.
46. Verhoef N., Wilson A.A., Tateshita S. et al. In vivo imaging of Alzheimer disease β -amyloid with [^{11}C]SB-13 PET. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2004; 12: 584–595.
47. Vaishnavi S.N., Vlassenko A.G., Rundle M.M. et al. Regional aerobic glycolysis in the human brain. [published online ahead of print September 13 2010] *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1010459107.
48. Vlassenko A.G., Vaishnavi N.S., Couture L. et al. Spatial correlation between brain aerobic glycolysis and A deposition. [published online ahead of print September 13 2010] *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1010461107.
49. Wong D.F., Rosenberg P.B., Zhou Y. et al. In vivo imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand 18F-AV-45 (florbetapir [corrected] F 18). *J. Nucl. Med.* 2010; 51: 913–920.

Regional pattern of beta-amyloid accumulation in the preclinical and clinical states of Alzheimer's disease

Andrei G. Vlassenko, John C. Morris, Mark A. Mintun

*Departments of Radiology and Neurology and the Knight Alzheimer's Disease Research Center, Washington University School of Medicine
(St. Louis, MO, USA)*

Key words: Alzheimer's disease, beta-amyloid, preclinical diagnosis, precuneus, positron emission tomography, [¹¹C]PIB

Amyloid- (A) plaque accumulation in the brain is a hallmark of Alzheimer's disease (AD). The concept of preclinical AD implies that A deposits may accumulate in the brain years prior to the clinical manifestations of AD. In this study, we measured binding potentials (BP) of different brain regions using positron emission tomography (PET) study with A radiotracer N-methyl-[¹¹C]2-(4r-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole ([¹¹C]PIB) in 16 patients with mild to moderate dementia of Alzheimer's type (DAT) and 223 cognitively normal individuals aged 50 to 86 years old. Mean cortical BP was

calculated from binding potentials of brain regions prone to A accumulation and was used as a measure to define threshold value for abnormal elevation of [¹¹C]PIB uptake in cognitively normal individuals. In both groups, with low (n=181) or high (n = 42) A accumulation, the highest [¹¹C]PIB BP was demonstrated in the precuneus. In DAT patients, A accumulation was substantially increased in all regions, with the precuneus and prefrontal cortex having the highest [¹¹C] PIB BP. We suggest that the precuneus may be brain region with the earliest involvement in the A plaque accumulation.

Контактный адрес: Власенко Андрей Геннадьевич — канд. мед. наук, MD, PhD, Research Assistant Professor, Department of Radiology and the Knight Alzheimer's Disease Research Center, Washington University School of Medicine. 4525 Scott Ave, East Building, Campus Box 8225, St. Louis, MO 63110, USA. Тел.: +1 (314) 362-33-01, факс: +1 (314) 362-75-99; e-mail: andrei@npg.wustl.edu.

Mark A. Mintun — MD, Professor of Radiology, Department of Radiology and the Knight Alzheimer's Disease Research Center, Washington University School of Medicine, St. Louis, USA;

John C. Morris — MD, Friedman Distinguished Professor of Neurology, Department of Neurology and the Knight Alzheimer's Disease Research Center, Washington University School of Medicine, St. Louis, USA (Сент-Луис, США)

Механизмы развития атрофии скелетных мышц при хронической алкогольной интоксикации

Ю.В. Казанцева, Г.А. Маслова, Е.А. Лысенко, О.Е. Зиновьева, Б.С. Шенкман, Н.Н. Яхно

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова;
Государственный научный центр РФ — Институт медико-биологических проблем РАН (Москва)

Хроническая алкогольная миопатия (ХАМ) — одно из частых проявлений алкогольной болезни. Патогенез ее до конца не изучен. Предполагают, что основным механизмом развития ХАМ является нарушение процессов синтеза белка в мышечных волокнах. Проведено комплексное клиническое, морфологическое и биохимическое исследование 38 пациентов с хронической алкогольной интоксикацией. Клинические проявления поражения скелетных мышц соответствовали выраженности атрофического процесса, определяемого по данным гистологического исследования мышечных биоптатов. Выявлено нарушение основных звеньев синтеза белка, как на внутриклеточном, так и на системном уровне регуляции.

Ключевые слова: хроническая алкогольная миопатия, синтез белка, инсулиноподобный фактор роста I, электрофорез белков

Хроническая алкогольная миопатия (ХАМ), по данным ряда авторов, встречается у пациентов с хронической этаноловой интоксикацией в 40–60% случаев [11, 12]. Клинические проявления — слабость и похудание мышц нижних конечностей, нарушения ходьбы — по мере прогрессирования заболевания приводят к инвалидизации лиц, большей частью, трудоспособного возраста, что делает изучение данной проблемы актуальным не только с медицинской, но и социальной точки зрения.

В настоящее время патогенез ХАМ до конца не изучен. В качестве причин возникновения данного состояния рассматриваются глубокие многоуровневые нарушения ростовых и синтетических процессов в мышцах, связанные, в первую очередь, со снижением интенсивности трансляционных процессов на рибосомах [13]. Скорость трансляции снижается, как после острой алкогольной интоксикации, так и на фоне хронического потребления алкоголя [7, 16]. Потеря миофибрилярных белков наблюдается до развития морфологических изменений скелетных мышц. Развитие ХАМ не зависит от наличия алкогольной полиневропатии, алкогольного поражения печени, полидефицитарных состояний, гормональных нарушений и напрямую не связано с процессами апоптоза [2, 8].

К основным регуляторам синтеза белка в мышце относят соматотропный гормон, инсулиноподобный фактор роста I (IGF-I) и его основной связывающий белок [5]. IGF-I — важный системный регулятор анаболических процессов в мышце. Хроническое потребление алкоголя снижает уровень циркулирующего в крови IGF-I, в основном из-за снижения скорости синтеза и секреции его печенью [7].

Снижение содержания в мышечной ткани IGF-I может вызывать атрофический процесс, который наблюдается при ХАМ [4]. Действие IGF-I реализуется посредством внутриклеточного фермента Ser/Thr протеинкиназы mTOR, которая играет ключевую роль при передаче сигнала о синтезе белка в скелетной мышце [6]. Наряду с IGF-I, к активаторам данной системы относятся физические нагрузки и аминокислоты, в частности, лейцин [10, 17].

Основным действующим звеном mTOR-системы является рибосомальная киназа P70 S6K. Ланг и его соавторы в экспериментальных исследованиях на крысах показали, что при острой и хронической алкогольной интоксикации снижается как общее количество P70 S6K-киназы, так и содержание ее активной формы [4, 6].

Еще одним маркером белкового синтеза с альтернативным путем передачи сигнала от IGF-I является киназа P90 RSK. Этот фермент может функционировать как в ядре, активируя факторы транскрипции, так и в цитоплазме клетки, стимулируя синтез белка. При хроническом потреблении алкоголя эта сигнальная система также страдает, что может быть причиной развития атрофического процесса в скелетных мышцах.

Цель настоящей работы — изучение системных и клеточных параметров, определяющих патогенетические механизмы развития ХАМ.

Характеристика больных и методы исследования

Обследованы 38 пациентов, находившихся на стационарном лечении в клинике нервных болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова. У всех больных был длительный алкогольный анамнез. Средняя продолжительность приема алкоголя составила 16,2 года, среднее количество потребляемого алкоголя — 185,5 мл/сут в пересчете на этанол.

Критериями включения пациентов в исследование служили: возраст от 20 до 70 лет; длительность регулярного приема алкоголя — не менее трех лет в количестве не менее 100 мл этанола в сутки или наличие диагноза «хронический алкоголизм».

Критерии исключения: лекарственная или наркотическая зависимость; наследственные миодистрофии; другие известные причины развития миопатии (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, онкологические заболевания, почечная недостаточность, системные болезни соединительной ткани); инфекционные заболевания (в том числе вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция).

Общая характеристика больных:

- средний возраст — $45,1 \pm 1,6$ лет;
- половой состав групп — 74% мужчин и 26% женщин;
- среднее количество употребляемого алкоголя — $185,5 \pm 13,3$ мл этанола в сутки;
- длительность приема алкоголя — $16,2 \pm 1,6$ лет.

Проведенное клиническое обследование включало оценку:

- наркологического анамнеза, определение стадии алкоголизма;
- мышечной силы по 5-балльной шкале;
- сухожильных рефлексов, поверхностной и глубокой чувствительности.

Вибрационная чувствительность была исследована с помощью камертона 128 Гц, градуированного по стандартной 8-балльной шкале.

Лабораторные исследования включали общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, исследование содержания в крови инсулиноподобного фактора роста I методом иммуноферментного анализа.

Проводилось гистохимическое исследование поперечных срезов биоптата латеральной головки четырехглавой мышцы бедра. С помощью морфометрии оценивались площади поперечного сечения волокон I и II типов (соответственно: медленные, с аэробным типом метаболизма, и быстрые, гликолитические волокна). Указанное разделение мышечных волокон на два типа зависит от того, какие изоформы тяжелых цепей сократительного белка миозина в них синтезируются. Преобладание того или иного типа изоформ тяжелых цепей миозина определяет скорость, силу мышечного сокращения и метаболический тип его энергетического обеспечения.

Полученные результаты оценивались в сравнении со средними значениями морфометрических показателей здоровых людей. Средняя площадь поперечного сечения волокон составляла 4850 ± 1286 мкм² (I тип), 5168 ± 1324 мкм² (II тип) для мужчин и 4100 ± 900 мкм² (I тип) и 4110 ± 790 мкм² (II тип) для женщин [15]. Уменьшение площади поперечного сечения мышечных волокон II типа менее 4000 мкм² у мужчин и менее 3500 мкм² у женщин считалось критерием включения пациентов в группу с морфологически подтвержденной атрофией скелетной мышцы. Наличие в биоптате мышечного волокна зон некроза и (или) воспалительной инфильтрации служило критерием исключения пациента из исследования.

Проводилась оценка количества мышечных ядер как структур, потенциально способных к синтезу белка. Для этого подсчитывалось количество мышечных волокон (МВ) и число миоядер в них, а затем рассчитывалось миоядерное число — содержание ядер на одно МВ.

Методом электрофореза оценивались уровень экспрессии и уровень фосфорилирования основных сигнальных молекул белкового синтеза — рибосомальных киназ P70 S6K и P90 RSK.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета статистических программ SPSS 17.0, использовался Т-критерий Стьюдента, коэффициент корреляции

Пирсона. Данные представлены в виде средних величин $\pm$ стандартная ошибка (SE).

Результаты

На основании полученных при морфометрии данных все пациенты были разделены на две группы. В первую — с морфологически подтвержденной атрофией мышечных волокон — вошли 32 человека (22 мужчины и десять женщин), средний возраст которых составил 45,6 лет, длительность приема алкоголя — 17,1 лет, среднее количество потребляемого этанола в сутки — 185 мл. Обращает внимание, что в данную группу вошли все женщины, участвовавшие в исследовании.

Вторую группу составили пациенты без морфологически подтвержденной атрофии мышечных волокон. В нее вошли шестеро мужчин, средний возраст — 41,2 года, длительность алкогольной интоксикации составила в среднем 9,6 года, среднее количество потребляемого этанола — 200,0 мл/сут.

Основными жалобами пациентов первой группы были чувство онемения в стопах и голенях (69%) и слабость в проксимальных отделах ног (56%). Треть больных беспокоили болезненные судороги в икроножных мышцах по ночам. Пациенты второй группы также предъявляли жалобы на ощущение онемения в стопах и голенях (50%), но жалобы на слабость в ногах, похудание мышц конечностей у них отсутствовали.

При клиническом осмотре полиневропатический тип расстройств чувствительности выявлялся у подавляющего большинства обследованных пациентов (91%) с морфологически подтвержденной атрофией мышечных волокон (первая группа). Мышечная слабость в виде нижнего вялого проксимального парализа определялась в 53% случаев, а в 28% — выявлялось его сочетание с дистальным парезом. Степень выраженности пареза варьировала от 2 до 4 баллов в проксимальных отделах конечностей и от 3 до 4 баллов в дистальных. Большинство больных сохраняли способность к самостоятельному передвижению, но испытывали затруднения при функциональных нагрузках (спуск и подъем по лестнице, подъем из положения глубокого приседания). У половины пациентов выявлялись гипотрофии мышц конечностей, на которые они в большинстве случаев не обращали внимания, и только при детальном расспросе отмечали похудание ног на фоне общего снижения массы тела.

У пациентов без морфологически подтвержденной атрофии в неврологическом статусе полиневропатический тип расстройств чувствительности выявлялся в 67% случаев. По этому показателю не было достоверных отличий при сравнении с первой группой. Статистически значимой была разница в частоте выявления гипотрофии мышц конечностей и нижнего проксимального парализа, которые отсутствовали в группе пациентов без атрофии (рис. 1).

Среди пациентов первой группы не было отмечено достоверных различий между мужчинами и женщинами по возрасту и среднему количеству потребляемого этанола в сутки. В то же время выявлено статистически значимое различие длительности алкогольного анамнеза, составившее 13,0 лет у женщин и 19,1 года у мужчин, что говорит

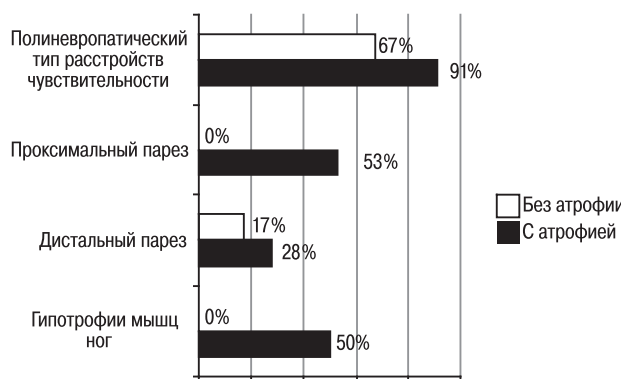


рис. 1: Клинические сопоставления в группах больных с морфологически подтвержденной атрофией мышечных волокон и без атрофии

о более раннем развитии атрофического процесса в скелетных мышцах у женщин. Достоверно чаще женщины предъявляли жалобы на онемение в стопах и голенях (100%). В неврологическом статусе у них чаще выявлялись полиневропатический тип расстройства чувствительности, проксимальный парез до 2–3 баллов, гипотрофия мышц конечностей (рис. 2). Степень выраженности данных нарушений была более грубой по сравнению с мужчинами, многие пациентки при ходьбе были вынуждены пользоваться средствами дополнительной опоры.

На основании результатов морфометрии в группе пациентов с атрофией мышечных волокон выделены две подгруппы: с изолированной атрофией волокон II типа (53%) и с атрофией волокон I и II типов (47%). Данные подгруппы были сопоставимы по возрасту и количеству потребляемого этанола в сутки. Достоверных различий по данным клинического неврологического осмотра также не выявлено. Частота полиневропатического синдрома в виде дистальной, преимущественно сенсорной, полиневропатии и двигательных нарушений в виде нижнего проксимального парапареза не отличалась у пациентов первой и второй подгрупп.

При оценке длительности алкогольного анамнеза выявились статистически достоверные различия между группами. Так, в группе пациентов без атрофии мышечных волокон длительность алкогольной интоксикации составила

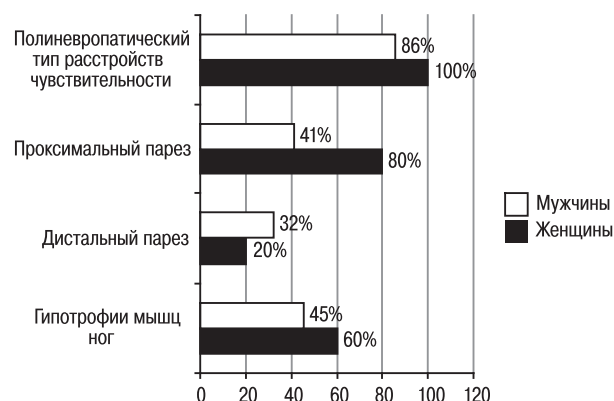


рис. 2: Клинические сопоставления с учетом пола в группе больных с морфологически подтвержденной атрофией мышечных волокон

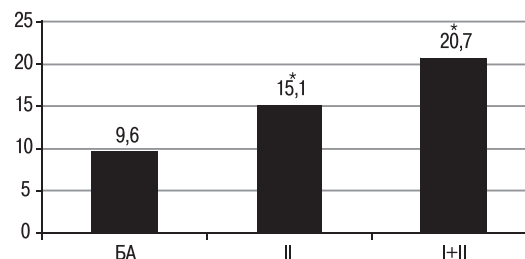


рис. 3: Длительность алкогольного анамнеза

Обозначения: БА – пациенты без атрофических изменений мышечных волокон; II – пациенты с атрофией волокон II типа; I + II – пациенты с атрофией волокон I и II типов.

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с пациентами без атрофических изменений мышечных волокон.

9,6 лет, у больных с изолированной атрофией волокон II типа – 15,1 лет, с атрофией обоих типов – 20,7 лет (рис. 3).

Оценка концентрации IGF-I в плазме крови выявила достоверные различия между пациентами с морфологически подтвержденной атрофией мышечных волокон (121,8 нг/мл) и контрольной группой (216 нг/мл), что позволило предположить наличие нарушений процессов белкового синтеза у пациентов первой группы. Косвенно об этом свидетельствует и снижение числа мио ядер. У пациентов с атрофией мышечных волокон их было на 25% меньше, чем в группе без морфологически подтвержденной атрофии.

Для уточнения внутриклеточных механизмов нарушения синтеза белка оценивалось общее содержание рибосомальных киназ P70 S6K и P90 RSK по уровню экспрессии и содержанию активной формы (уровню фосфорилирования) в следующих группах пациентов: контрольная, без атрофии, с атрофией волокон II типа, с атрофией волокон I и II типов. У больных выявлено достоверное снижение как уровня экспрессии, так и уровня фосфорилирования киназ P70 S6K и P90 RSK (рис. 4, 5).

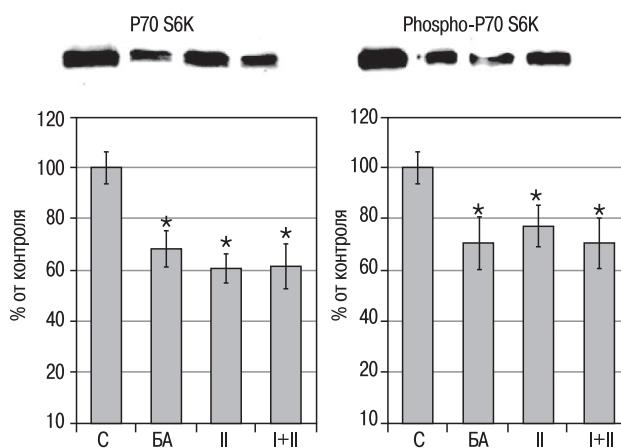


рис. 4: Уровень экспрессии и фосфорилирования рибосомальной киназы P70 S6K
Обозначения: P70 S6K – уровень экспрессии; Phospho-P70 S6K – уровень фосфорилирования; С – представители контрольной группы; БА – пациенты без атрофических изменений мышечных волокон; II – пациенты с атрофией волокон II типа; I + II – пациенты с атрофией волокон I и II типов.

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

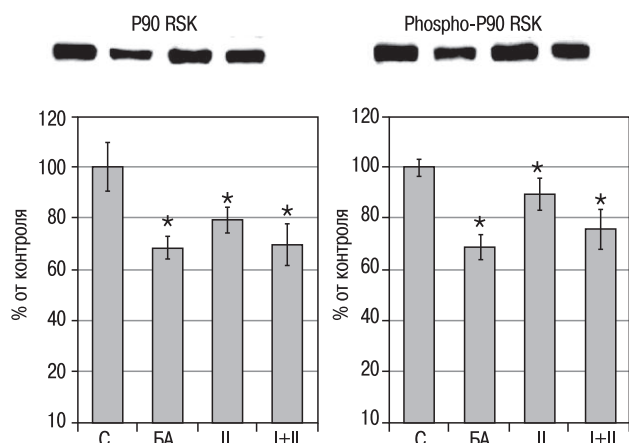


рис. 5: Уровень экспрессии и фосфорилирования рибосомальной киназы P90 RSK. Обозначения: P70 S6K – уровень экспрессии; Phospho-P70 S6K – уровень фосфорилирования; C – представители контрольной группы; БА – пациенты без атрофических изменений мышечных волокон; II – пациенты с атрофией волокон II типа; I + II – пациенты с атрофией волокон I и II типов.

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Обсуждение

В настоящее время установлено, что морфологическую основу ХАМ составляет атрофия мышечных волокон II типа, а по мере прогрессирования заболевания в патологический процесс вовлекаются и волокна I типа [9]. Атрофические изменения мышечных волокон не сопровождаются некрозом и явлениями воспалительной инфильтрации. Определяющим механизмом их формирования является снижение синтеза белка и, как следствие, прогрессирование дистрофического процесса.

В настоящем исследовании гипотрофия мышечных волокон II типа выявлялась в 53% случаев, а гипотрофия обоих типов – в 47% случаев. Таким образом, у наших пациентов гипотрофия обоих типов мышечных волокон встречалась чаще, чем в других аналогичных исследованиях [3, 14], что, вероятно, связано с тяжелым стационарным контингентом обследованных больных.

Наиболее характерными клиническими проявлениями ХАМ являются проксимальная мышечная слабость, приводящая к изменению походки и похуданию мышц. Часто развитию ХАМ сопутствует наличие алкогольной полиневропатии, хотя эти проявления алкогольной болезни развиваются независимо друг от друга [8]. У обследованных пациентов более чем в половине случаев выявлялось поражение периферического нервно-мышечного аппарата, проявлявшееся нижним проксимальным парепарезом (53%) и дистальной, преимущественно сенсорной, полиневропатией (91%). Анализ данных неврологического ста-

туса показал, что у больных с морфологически подтвержденной атрофией мышечных волокон достоверно чаще отмечались клинические проявления ХАМ в виде слабости и гипотрофии мышц тазового пояса и бедер. Таким образом, клинические проявления поражения скелетных мышц соответствовали выраженности атрофического процесса в них.

Оценка клинического неврологического осмотра с учетом пола пациентов показала, что частота и выраженность полиневропатического синдрома не отличались у мужчин и женщин. В то же время клинические и морфологические признаки поражения скелетных мышц встречались у женщин достоверно чаще при меньшей длительности алкогольной интоксикации, что указывает на большую чувствительность их к действию этанола и его метаболитов.

Согласно данным литературы, при длительной алкогольной интоксикации поражение скелетных мышц имеет прогрессирующий характер [1]. У обследованных пациентов выявлена зависимость выраженности атрофии мышечных волокон от длительности алкогольного анамнеза, причем сочетанная атрофия волокон I и II типов определялась у пациентов с более длительным периодом алкоголизации.

Оценка основных звеньев синтеза белка в скелетной мышце выявила нарушения на всех уровнях регуляции. В группе пациентов с морфологически подтвержденной атрофией мышечных волокон определялось статистически достоверное уменьшение содержания IGF-I в плазме крови и числа ядер в мышечных волокнах по сравнению с группой без атрофии. Следовательно, развитие атрофического процесса в скелетных мышцах происходит на фоне снижения действия как ядерных белоксинтезирующих структур, так и внеклеточного регулятора белкового синтеза – IGF-I. Полученные данные соответствуют результатам других экспериментальных исследований [5, 7].

Определение общего количества рибосомальных киназ P70 S6K и P90 RSK как наиболее значимых внутриклеточных звеньев белкового синтеза выявило снижение их экспрессии и фосфорилирования по сравнению с группой контроля. Особого внимания заслуживает тот факт, что снижение этих показателей отмечалось и в группе пациентов без атрофических изменений скелетных мышц. Таким образом, нарушение белкового синтеза опережает развитие морфологических проявлений атрофического процесса в скелетной мышце при хронической алкогольной интоксикации.

Снижение синтеза белка является ранним признаком поражения скелетных мышц у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией, опережающим морфологические проявления ХАМ. В дальнейшем возможно использование определения уровня IGF-I в плазме крови для ранней скрининговой диагностики ХАМ.

Список литературы

1. Estruch R., Sacanella E., Fernandez-Sola J. et al. Natural history of alcoholic myopathy: 5-year study. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 1998; 22: 2023–2028.
2. Fernandez-Sola J., Sacanella E., Estruch R. et al. Serum and muscle levels of alpha-tocopherol, ascorbic acid, and retinol are normal in chronic alcoholic myopathy. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 1998; 22: 422–427.
3. Ferraz M.L., Gabbai A.A., Oliveira A.S. et al. Histochemical study of the skeletal muscle in chronic alcoholism. *Arq. Neuropsiquiatr.* 1989; 47: 139–149.
4. Kumar V., Frost R.A., Lang C.H. Alcohol impairs insulin and IGF-I stimulation of S6K1 but not 4E-BP1 in skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2002; 283: 917–928.
5. Lang C.H., Frost R.A. Role of growth hormone, insulin-like growth factor-I, and insulin-like growth factor binding proteins in the catabolic response to injury and infection. Anabolic and catabolic signals. *Curr. Opin. Clin. Nutrition & Metab. Care* 2002; 15: 271–279.
6. Lang C.H., Frost R.A., Deshpande N. et al. Alcohol impairs leucine-mediated phosphorylation of 4E-BP1, S6K1, eIF4G, and mTOR in skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003; 285: 1205–1215.
7. Lang C.H., Frost R.A., Svanberg E., Vary T.C. IGF-I/IGFBP-3 ameliorates alterations in protein synthesis, eIF4E availability, and myostatin in alcohol-fed rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004; 286: 916–926.
8. Mills K.R., Ward K., Martin F., Paters T.J. Peripheral neuropathy and myopathy in chronic alcoholism. *Alcohol and Alcoholism* 1986; 21: 357–362.
9. Nicolas J.M., Garcia G., Fatjo F. et al. Influence of nutritional status on alcoholic myopathy. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 78: 326–333.
10. Powers T. TOR signaling and S6 kinase 1: Yeast catches up. *Cell Metab.* 2007; 6: 1–2.
11. Preedy V.R., Adachi J., Ueno Y. et al. Alcoholic skeletal muscle myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis. *Eur. J. Neurol.* 2001; 8: 677–687.
12. Preedy V.R., Ohlendorf K., Adachi J. et al. The importance of alcohol-induced muscle disease. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 2003; 24: 55–63.
13. Reilly M.E., Eryilmaz E.I., Amir A. et al. Skeletal muscle ribonuclease activities in chronically ethanol treated rats. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 1998; 22: 876–883.
14. Sharma S.C., Ray R.C., Banerjee A.K., Lakshmanan C. Chronic muscle wasting in alcoholics — a histochemical and biochemical study. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 1990; 33: 244–249.
15. Staron R.S., Hagerman F.C., Hikida R.S. et al. Fiber type composition of the vastus lateralis muscle of young men and women. *J. Histochem. Cytochem.* 2000; 48: 623–629.
16. Vargas R., Lang C.H. Alcohol accelerates loss of muscle and impairs recovery of muscle mass resulting from disuse atrophy. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 2008; 32: 128–137.
17. Vary T.C., Lynch C.J. Nutrient signaling components controlling protein synthesis in striated muscle. *J. Nutr.* 2007; 137: 1835–1843.

Mechanisms of the development of skeletal muscle atrophy in chronic alcohol intoxication

Yu.V. Kazantseva, G.A. Maslova, E.A. Lysenko, O.E. Zinovyeva, B.S. Shenkman, N.N. Yakhno

*1st Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov;
Institute of Medico-Biological Problems, Russian Academy of Sciences (Moscow)*

Key words: chronic alcohol myopathy, protein synthesis, insulin-like growth factor I, protein electrophoresis

Chronic alcohol myopathy (CAM) is one of frequent manifestations of the alcoholic disease, but its pathogenesis remains to be elucidated. Main mechanism of the CAM development is suggested to be abnormalities of protein synthesis in muscle fibers. A complex clinical, morphological and biochemical investigation of 38 patients

with chronic alcohol intoxication was performed. Clinical manifestations of skeletal muscle damage corresponded to severity of the atrophic process assessed by histological studies of muscle biopsies. Disturbances of main stages of protein synthesis both on intracellular and on systemic regulatory level was revealed.

Контактный адрес: Зиновьева Ольга Евгеньевна — докт. мед. наук, доц. кафедры нервных болезней лечебного факультета ПМГМУ. Москва 119881, ул. Россолимо, д. 11. Тел.: +7 (499) 248-63-64; e-mail: zinovyevaolga@yandex.ru.

Ю.В. Казанцева — ст. лаб. кафедры нервных болезней лечебного факультета ПМГМУ;

Г.А. Маслова — асп. кафедры нервных болезней лечебного факультета ПМГМУ;

Е.А. Лысенко — асп., мл. науч. сотр. лаборатории миологии ГНЦ РФ — Института медико-биологических проблем РАН;

Б.С. Шенкман — докт. биол. наук, проф., зав. лабораторией миологии ГНЦ РФ — Института медико-биологических проблем РАН;

Н.Н. Яхно — акад. РАМН, зав. кафедрой нервных болезней лечебного факультета ПМГМУ (Москва)

Методика и возможности прижизненной ликворологической оценки церебральной эндотелиальной деструкции при энтеровирусном менингите

В.В. Пилипенко, И.А. Вознюк, М.В. Клур, В.Е. Карев, А.В. Семенов

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования;

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова;

Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА (Санкт-Петербург)

С использованием экспертных иммуногисто-цитохимических методов показано наличие циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у 30 больных энтеровирусными серозными менингитами с циклическим неосложненным течением заболевания. Определено количество ДЭ в остром периоде болезни. Доказана возможность количественного определения ДЭ в мазках ЦСЖ, окрашенных гематоксилином. Установлено, что в ЦСЖ лиц среднего возраста, подвергшихся плановым операциям под эпидуральной анестезией (группа контроля), ДЭ не определяются.

Ключевые слова: энтеровирусный менингит, цереброспинальная жидкость, циркулирующие эндотелиоциты

В общей структуре нейроинфекционной патологии на долю менингитов и энцефалитов приходится более 60–70% случаев [2, 3]. Актуальность их исследования обусловлена частым развитием витальных осложнений в раннем периоде заболевания, высоким процентом летальных исходов [2, 7, 8, 11, 13] при ряде нозологических форм, а также формированием у выживших больных тяжелых резидуальных последствий [1, 3, 7–9, 11, 13, 17].

Современные данные [1, 7, 10, 16, 18] свидетельствуют об эндотелиальной тропности ряда возбудителей нейроинфекций (клещевой энцефалит, герпетический HSV-I/II энцефалит, энтеровирусная инфекция и др.). Среди патогенетических механизмов поражения ЦНС при различных бактериальных и вирусных инфекциях значительную роль играет поражение церебральных сосудов, в первую очередь эндотелиоцитов, как на стадии проникновения возбудителя в субарахноидальное пространство [1, 4, 7–9, 14–18], так и на стадии воспаления оболочек и паренхимы головного мозга (ГМ).

Известная анатомо-физиологическая автономность ЦНС, невозможность прижизненной морфологической оценки тканевых изменений в оболочках и паренхиме ГМ при рассматриваемой патологии, ограниченная доступность современных томографических методов нейровизуализации (МРТ и КТ), требующих специального программного оснащения, а также ряд других объективных причин существенно затрудняют возможности инструментальной оценки эндотелиальной дисфункции. Прежде всего, это касается наиболее тяжелой ее стадии — стадии деструкции эндотелия. При этом доказано, что причинами эндотелиальной дисфункции могут быть различные факторы: ишемия (гипоксия) тканей, возрастные изменения, свободно-радикальное повреждение, дислиппротеинемия, гипер-

гликемия, действие цитокинов и др., — что наблюдается при многих заболеваниях, в том числе инфекционных [5, 6, 9, 15, 16, 18].

Определение различных лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции — фактора Виллебранда, Р-селектина, тканевого активатора плазминогена (t-РА), эндотелина-1, ICAM-1, VCAM-1, Е-селектина и ряда других, с учетом, что эти вещества продуцируются не только системой эндотелиальных клеток [5, 6], также не может использоваться в качестве единственного критерия для оценки выраженной дисфункции эндотелия.

Одним из прямых маркеров повреждения эндотелия является степень его десквамации [5, 6, 12], которая оценивается по количеству циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) в крови по методике Hladovec et al. (1978) в модификации Петрищева и др. (2001) [5, 6, 12]. Кроме того, десквамация эндотелия может рассматриваться как один из клеточно-тканевых маркеров собственно альтернативного васкулита.

В ряде отечественных публикаций последних лет указывается на увеличение циркулирующих в крови ДЭ при различной патологии — инфаркте миокарда, сердечно-сосудистой недостаточности, онкологической патологии и др. [6, 12]. Так, например, в крови больных с ИБС, осложненной сердечной недостаточностью, содержание ДЭ в крови достигало 38 клеток на 100 мкл. По данным нескольких публикаций, в крови практически здоровых лиц количество ДЭ колеблется от 3 до 12 клеток в 100 мкл [5, 6].

Все изложенное выше определило цель нашего исследования: с использованием экспертных иммуноцитохимических (ИЦХ) и иммуногистохимических (ИГХ) методов

доказать возможность определения ДЭ в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) больных менингитами, для чего адаптировать известную методику определения ДЭ в крови [5, 6, 12] для выявления и количественной оценки ДЭ в ЦСЖ больных менингитами.

Характеристика больных и методы исследования

Объектом исследования стали 30 проб ЦСЖ 30 взрослых больных вирусными серозными менингитами энтеровирусной этиологии (ВМ), полученных в периоде разгара заболевания при выполнении диагностической люмбальной пункции. Больные находились на лечении в отделении нейроинфекций Городской клинической инфекционной больницы № 30 им. С.П. Боткина (Санкт-Петербург) в 2002–2003 гг. Диагноз энтеровирусной природы менингита был подтвержден обнаружением энтеровирусной РНК в ЦСЖ больных методом полимеразной цепной реакции.

Заболевание характеризовалось циклическим неосложненным среднетяжелым течением. Средний возраст больных составил 32,9 лет. В исследование вошли 18 женщин и 12 мужчин, не имевших фоновых хронических заболеваний. В качестве контроля были использованы пробы ЦСЖ 15 больных в возрасте 38–52 лет с паховыми и бедренными грыжами вне ущемления, подвергшихся в 2002 г. плановым хирургическим операциям под эпидуральной анестезией в различных хирургических стационарах Санкт-Петербурга. Всего было исследовано 45 образцов ЦСЖ.

Для определения ДЭ в ЦСЖ нами были выполнены два этапа исследования. В связи с тем, что в отечественной и зарубежной литературе не удалось найти сообщений о методиках выявления ДЭ в ЦСЖ, первым этапом стала отработка самой методики определения ДЭ в ЦСЖ на основании методики Hladovec et al. (1978) в модификации Петрищева и др. (2001). Следующий, второй, этап заключался в экспертной иммуноцитохимической (ИЦХ) и иммуногистохимической (ИГХ) идентификации эндотелиоцитов, в том числе ДЭ, в сравнении с положительным и отрицательным ИГХ/ИЦХ в контрольном исследовании.

В работе был использован диагностический набор для определения CD31+ клеток «CD31-label APAP Kit» (DakoCytomation En Vision System-AP, США), содержащий антитела, моноклональные (клон JC/70A) к человеческим CD31+ рецепторам эндотелиальных клеток сосудов, а также хромоген Fast Red-Substrate Chromogen (DakoCytomation EnVision System-AP, США), система визуализации LSAB 2 и хромоген DAB (DakoCytomation EnVision System-AP, США).

На **первом этапе** исследования ЦСЖ (1 мл) помещали в микропробирку и центрифугировали 10 мин при скорости 1500 об/мин.

С помощью дозатора удаляли надосадочную жидкость в количестве 900 мкл. Осадок ресуспендировали в оставшихся 100 мкл ЦСЖ.

Осадок наносили на два предметных стекла с адгезивной поверхностью. Полученные мазки высушивали при комнатной температуре.

Высушенные мазки фиксировались ацетоном, после чего отмывались от солей дистиллированной водой.

Стекла помещались в холодильник для последующего хранения при температуре -10°C .

Из каждой пробы ЦСЖ изготавливались по два мазка, окрашенных гематоксилином (Г+), для сравнения с ИЦХ-окрашенными препаратами в ходе выполнения второго этапа исследования.

На **втором этапе** исследования мы применили ИГХ/ИЦХ-метод (описан выше) в соответствии с протоколом фирмы-изготовителя используемых наборов. В качестве положительного ИГХ/ИЦХ-контроля были использованы:

- прижизненные интраоперационные соскобы с интимы крупной артерии и ее резецированные фрагменты (больные прооперированы в клинике сердечно-сосудистой хирургии ВМА им. С.М. Кирова);
- посмертные соскобы с интимы аорты и ее срезы (их предоставила Городская клиническая инфекционная больница № 30, Санкт-Петербург).

Препараты положительного ИГХ-контроля толщиной 5 мкм изготавливались из парафиновых блоков после стандартной гистологической проводки. Предметные стекла с буккальными и конъюнктивальными соскобами, взятыми у четырех здоровых лиц, были использованы в качестве отрицательного ИЦХ-контроля. ИГХ/ИЦХ-мазки и гистологические препараты положительного и отрицательного ИГХ/ИЦХ-контролей изготавливались по той же методике.

Ход исследования. Предметные стекла с мазками ЦСЖ размораживались при комнатной температуре, однократно промывались дистиллированной водой, высушивались.

Один из двух дублированных мазков ЦСЖ окрашивался Г+, второй мазок подвергался ИЦХ-обработке, после чего стекла промывались дистиллированной водой, высушивались, заключались под покровное стекло посредством заключающей среды («Канадский бальзам»).

Подсчет ДЭ в мазках выполнялся в 100 полях зрения при увеличениях $\times 400$ ($\times 10$ окуляр, $\times 40$ объектив) и $\times 200$ ($\times 10$ окуляр, $\times 20$ объектив).

Результаты

В мазках, приготовленных из ресуспензата ЦСЖ и окрашенных Г+, искомые клетки — циркулирующие ДЭ, достигали размера 10–12 мкм (рис. 1), располагались отдельно или мелкими скоплениями, имели округлую или полигональную форму, слабо базофильную неоднородную цитоплазму и пикнотичное базофильное ядро, как прави-

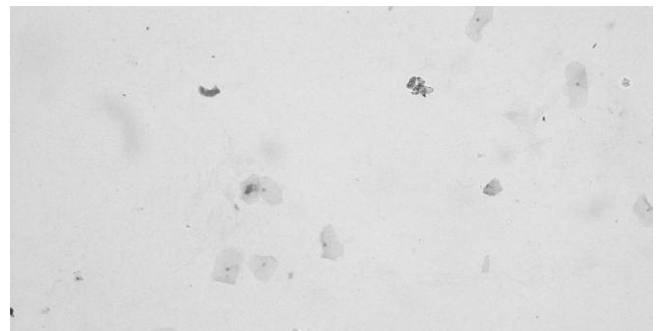


рис. 1: ДЭ в мазке ЦСЖ. Окраска гематоксилином, увеличение $\times 200$

ло, расположенное в центре клетки. Часть ДЭ не имели ядра, цитоплазма таких клеток неоднородно прокрашивалась гематоксилином, а их контуры были неотчетливыми («тени» погибших клеток).

При анализе результатов реакций ИГХ/ИЦХ в качестве ДЭ признавались клетки, экспрессирующие на своей поверхности антиген CD31 в виде отчетливого специфического красного (при использовании Fast Red-Substrate Chromogen) или коричневого окрашивания (при использовании DAB Chromogen). Специфичность окрашивания была подтверждена отсутствием специфического окрашивания (негативный контроль) клеток в мазках, содержащих эпителиальные клетки (буккальный соскоб), а также отчетливым специфическим окрашиванием (позитивный контроль) эндотелиальных клеток в мазках-соскобах, взятых с внутренней поверхности аорты.

Микроскопическая картина ИЦХ-окрашенных мазков ЦСЖ, положительных и отрицательных ИЦХ/ИГХ-контролей представлена на рис. 2–6.

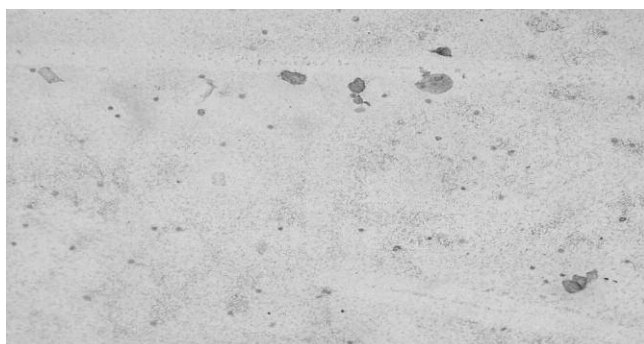


рис. 2: CD31+ (позитивные) ДЭ в мазке ЦСЖ. ИЦХ-метод, FR, увеличение x200

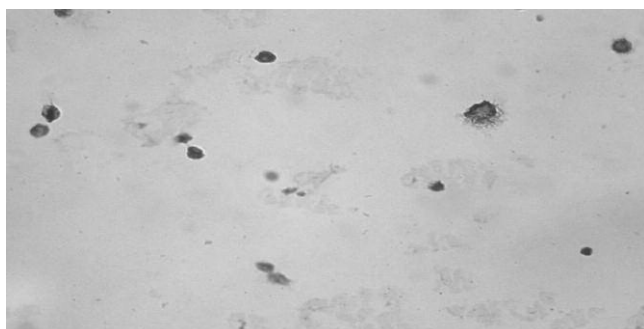


рис. 3: CD31+ (позитивные) ДЭ в мазке ЦСЖ. ИЦХ-метод, DAB, увеличение x200

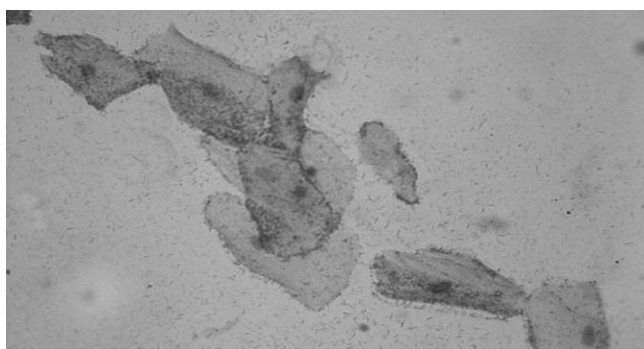


рис. 4: CD31+ (позитивные) эндотелиоциты в соскобе интимы аорты (позитивный ИЦХ-контроль). ИЦХ-метод, FR, увеличение x400



рис. 5: CD31- (негативные) эпителиоциты в буккальном соскобе (ИЦХ-негативный контроль). ИЦХ-метод, FR, увеличение x400

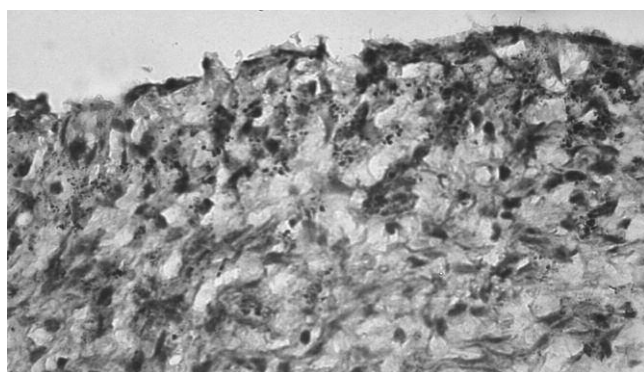


рис. 6: CD31+ (позитивные) эндотелиоциты интимы аорты (позитивный ИГХ-контроль). ИГХ-метод, FR, увеличение x400

В контрольной группе ($n = 15$) в мазках ЦСЖ ДЭ не были обнаружены. Расчет 95-процентного доверительного интервала вероятности случайного события с использованием точного метода Фишера показал, что при данной выборке доверительный интервал вероятности обнаружения ДЭ в ЦСЖ относительно здоровых лиц контрольной группы составляет 0–21,8%. Данный результат косвенно свидетельствует о высокой степени вероятности отсутствия ДЭ в ЦСЖ практически здоровых лиц.

Результаты однократного количественного определения ДЭ в крови и ЦСЖ больных ВМ и в группе контроля представлены в табл. 1.

Проведенный статистический анализ показал, что при сравнении числа ДЭ в Г+ и ИГХ-окрашенных мазках ЦСЖ получено статистически достоверное, очень высокое значение коэффициентов угловой и линейной корреляции — +0,98 (рис. 7).

При этом уровень ДЭ в мазках с окраской Г+ показывал устойчиво более высокое значение по сравнению с уровнем клеток в ИГХ-окрашенных препаратах. С помощью

таблица 1: Количество ДЭ в сыворотке крови и ЦСЖ больных ВМ и в контрольной группе

Показатель	Больные ВМ, $n = 30$	Контрольная группа, $n = 15$
ДЭ в сыворотке (в 100 мкл)	$54,2 \pm 7,7$	$3,4 \pm 1,2$
ДЭ-Г+ в ЦСЖ (в десяти полях зрения)	$77,6 \pm 15,2$	—
ДЭК-CD ₃₁ + в ЦСЖ (в десяти полях зрения)	$66,2 \pm 13,4$	—

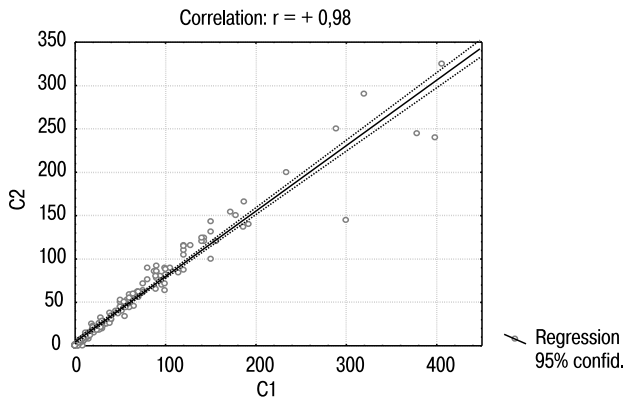


рис. 7: корреляционная взаимосвязь количества ДЭ в Г+-окрашенных мазках (C1) и ИГХ-окрашенных мазках (C2) ЦСЖ

регрессионного анализа установлен коэффициент пересчета, составивший +1,2. Получено следующее регрессионное уравнение:

$$ДЭ1 = ДЭ2 / K,$$

где:

ДЭ1 — число ДЭ в ИГХ-окрашенных мазках (то есть более точное),

ДЭ2 — число ДЭ в Г+ окрашенных мазках,

K — коэффициент пересчета, равный 1,2.

Сопоставление числа ДЭ с величиной плеоцитоза ЦСЖ при однократном исследовании больных не выявило какой-либо взаимной зависимости.

Техническая сложность при выполнении ИГХ/ИЦХ-исследований, требующая определенных специальных навыков, а также необходимость специального диагностического набора для ИГХ/ИЦХ-исследования, значительно ограничивают возможность практического применения ИГХ-методики для определения ДЭ в ЦСЖ больных.

При сопоставлении числа ДЭ в Г+-окрашенных мазках ЦСЖ больных с таковым в ИГХ-окрашенных дубликатах-мазках ЦСЖ тех же больных выявлено отсутствие статистически достоверных различий ($p > 0,05$) по тесту знаков и

критерию Вилкоксона. После введения коэффициента пересчета средняя разница числа ДЭ, определенного двумя методами (ИЦХ-окраской и Г+-окраской), составила $0,7 \pm 0,9$ клеток, что подтверждает высокую степень достоверности предложенного метода Г+-окраски мазков для определения ДЭ в ЦСЖ. При этом метод подсчета ДЭ в Г+-мазках ЦСЖ прост в исполнении и не требует материальных и временных затрат, а коэффициент пересчета $K = 1,2$ позволяет определить число ДЭ более точно.

Обсуждение

Представленная методика определения ДЭ в ЦСЖ с использованием гематоксилинового окрашивания мазков ЦСЖ позволяет выявлять ДЭ в ЦСЖ. Она технически проста и может быть использована в рутинной инфекционной практике для прижизненной оценки выраженности деструкции эндотелия церебральных сосудов.

Факт обнаружения циркулирующих ДЭ в «воспаленной» ЦСЖ больных менингитами подлежит анализу с точки зрения анатомического строения гематоэнцефалического барьера. На наш взгляд, объяснение данному феномену следует искать прежде всего в значительных нарушениях анатомо-физиологической сохранности структуры гематоэнцефалического барьера в условиях воспаления, а также в возможной внесосудистой локализации эндотелиоцитов микроциркуляторного русла.

В подтверждение первого предположения можно привести результаты экспериментальных исследований, в частности работу Quagliarello et al. [15], где показано, что в условиях бактериального воспаления имеет место значительное увеличение образования пиноцитарных везикул в эндотелиальном слое и полное отделение 15–17% упругих внутриклеточных связей. Вместе с тем, дальнейшее изучение выраженности и динамики церебральной эндотелиальной деструкции, в том числе с использованием предлагаемой методики определения ДЭ в ЦСЖ, вероятно, может иметь практическое значение для оценки выраженности церебральной эндотелиальной дисфункции при инфекционной патологии, а также позволит дополнить наши сведения о патогенезе субарахноидального воспаления при нейроинфекциях.

Список литературы

1. Борисов В.А., Малов И.В., Юшук Н.Д. Клебеловой энцефалит. Новосибирск: Наука, 2002.
2. Королева И.С., Белошицкий Г.В. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты: руководство по лабораторной диагностике. М.: МИА, 2007.
3. Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Громыко Ю.А. Менингиты и менингоэнцефалиты. СПб: ФОЛИАНТ, 2003.
4. Михайленко А.А., Покровский В.И. Отек-набухание головного мозга при коматозных состояниях у инфекционных больных. М: Медицина, 1997.
5. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови. Клини. лаб. диагностика 2001; 1: 50–52.
6. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. В кн.: Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы,

фармакологическая коррекция (под ред. Н.Н. Петрищева). СПб: Изд-во СПбГМУ, 2003: 4–38.

7. Протас И.И. Герпетический энцефалит (клиника, патогенез, терапия). Руководство для врачей. Минск: МЕТ, 2000.
8. Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные менингиты у детей. М: Медицина, 2003.
9. Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики. СПб: ЭЛБИ-СПб, 2005.
10. Barnes D.W., Whitley R.G. CNS diseases associated with varicella zoster virus and herpes simplex virus infection: Pathogenesis and current therapy. Neurol. Clin. 1986; 4: 265–283.
11. Branco R.G., Amoretti C.F., Tasker R.C. Meningococcal disease and meningitis. J. Pediatr. 2007; 83: 46–53.

12. Hladovec J., Prerovská I., Stanek V. et al. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris. *J. Molec. Med.* 1978; 56: 1432–1440.
13. Lu C.H., Huang C.R., Chang W.N. et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults: the epidemiology, timing of appropriate antimicrobial therapy, and prognostic factors. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2002; 104: 352–358.
14. Lustar I., McCracken G.H.Jr., Friedland I. Antibiotic pharmacodynamics in cerebrospinal fluid. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 27: 1117–1129.
15. Quagliarello V.J., Long W.J., Scheld W.M. Morphologic alterations

of the blood-brain barrier with experimental meningitis in the rat. *J. Clin. Invest.* 1986; 77: 1084–1095.

16. Romero J.R. Diagnosis and management of enteroviral infections of the central nervous system. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2002; 4: 309–316.
17. Rosenstein N.E., Perkins B.A., Stephens D.S. et al. Meningococcal disease. *New Engl. J. Med.* 2001; 344: 1378.
18. Scheld W.M., Koedel U., Nathan B. et al. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanism of neuronal injury. *J. Infect. Dis.* 2002; 186: 225–233. beta-1a in patients with MS and CIS. *Drugs Today* 2008; 44: 601–613.

Method and possibilities of the *in vivo* CSF assessment of a cerebral endothelial destruction in patients with enteroviral meningitis

V.V. Pilipenko, I.A. Voznyuk, M.V. Klur, V.E. Karev, A.V. Semenov

*St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education;
Medical Military Academy named after S.M. Kirov;
Research Institute of Children's Infections (St-Petersburg)*

Key words: enteroviral meningitis, cerebrospinal fluid, circulating endothelial cells

With the use of expert immunohisto/cytochemical methods in 30 patients with enteroviral serous meningitis and cyclic non-complicated disease course, the presence of circulating endothelial cells (CEC) in the cerebrospinal fluid (CSF) was shown. The CSF CEC quantity was determined in the acute period of illness.

It was confirmed the possibility for quantitative CEC detection in smears stained with hematoxylin. CEC in the CSF of hernioplastic patients operated under epidural anesthesia were not detected.

Контактный адрес: Пилипенко Василий Викторович — канд. мед. наук, доц. кафедры инфекционных болезней Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования (СПбМАПО). Санкт-Петербург 191015, Кирочная ул., д. 41.
Тел.: +7 (812) 717-64-96; e-mail: vpilipenko@mail.ru.

И.А. Вознюк — докт. мед. наук, зам. начальника кафедры нервных болезней по клинической работе Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова;

М.В. Клур — канд. мед. наук, асс. кафедры инфекционных болезней СПбМАПО;

В.Е. Карев — канд. мед. наук, зав. лабораторией патоморфологии НИИ детских инфекций ФМБА;

А.В. Семенов — канд. биол. наук, доц. кафедры клинической лабораторной диагностики СПбМАПО (Санкт-Петербург)

Клинико-электроэнцефалографический анализ ранних стадий болезни Паркинсона

Н.В. Титова, Е.А. Катунина, О.М. Олейникова, Ю.В. Лагутин, Ю.Н. Бездольный, Г.Н. Авакян

Российский государственный медицинский университет (Москва)

Статья посвящена определению нейрофизиологических особенностей ранних стадий болезни Паркинсона (БП) с помощью компьютеризированного электроэнцефалографического исследования (ЭЭГ). Полученные данные демонстрируют, что уже для дебюта БП характерно изменение биоэлектрической активности головного мозга. При дрожательной форме выявлено преимущественно увеличение процентной мощности в дельта- и тета-диапазонах, уменьшение пиковой частоты альфа-ритма и повышение мощности альфа-1-активности относительно альфа-3. Для акинетико-ригидной формы характерно снижение абсолютной и процентной мощности в диапазонах бета-1- и бета-2-активности. Правосторонний дебют заболевания сочетается с более грубыми нарушениями на ЭЭГ (особенно при акинетико-ригидной форме) при отсутствии различий между группами по длительности, возрасту дебюта заболевания и выраженности симптоматики, что может иметь прогностическое значение на начальных стадиях БП. Динамика ЭЭГ-показателей выражалась в нарастании мощности медленноволновой активности и снижении спектральной мощности в бета-частотном диапазоне независимо от факта назначения лечения и группы применяемых препаратов.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, ранние стадии, диагностика, компьютеризированное ЭЭГ-исследование

Большая продолжительность доклинической стадии болезни Паркинсона (БП) [20], а также появляющиеся данные о возможном наличии у ряда лекарственных средств нейропротективного действия в отношении дофаминергических нейронов [15] определяют необходимость повышения точности диагностики на ранних этапах развития заболевания. Конечно, методы функциональной нейровизуализации могут иметь важное диагностическое значение на ранних стадиях БП, однако исключительно высокая стоимость резко ограничивает возможность их применения на практике. В связи с этим представляется актуальным и перспективным изучение клинико-электрофизиологических особенностей начальных проявлений БП и поиск дополнительных нейрофизиологических критериев для диагностики ранних стадий заболевания с помощью широко распространенных и доступных методов, таких как компьютеризованное электроэнцефалографическое исследование (ЭЭГ), электромио- и электронейромиография (ЭМГ, ЭНМГ).

При анализе литературы стало очевидным, что в работах не уделяется должного внимания ранним и легким проявлениям заболевания, а исследований, посвященных пациентам с БП, не получающим никаких противопаркинсонических препаратов, практически нет. Проведенное нами предварительное клинико-нейрофизиологическое изучение начальных стадий БП выявило, что ранними проявлениями дисфункции нейромоторного аппарата при БП являются изменение паттерна кривой электромиограммы, увеличение скорости проведения импульса по двигательным волокнам периферических нервов, изменение показателей М-ответа (уменьшение латентности и увеличение амплитуды) в мышцах кистей и стоп, а также увеличение нормированного показателя амплитуды Н-рефлекса. При этом параметры глобальной и стимуляционной миографии достоверно коррелируют с основными симптомами заболевания.

Однако в данной статье мы рассмотрим другой аспект нашей работы — изучение клинико-электроэнцефалографических особенностей ранних стадий БП.

Характеристика больных и методы исследования

В исследование были включены 60 пациентов с 1–2 стадиями БП по функциональной шкале Хен-Яра (38 женщин, 22 мужчины) в возрасте от 47 до 78 лет, впервые обратившиеся в кабинеты экстрапирамидных заболеваний окружных неврологических отделений Москвы и не получавшие никакой противопаркинсонической терапии на момент первичного обследования. Диагноз БП ставился на основании критериев Банка мозга Общества БП Великобритании (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank, 1992). Длительность заболевания колебалась от двух месяцев до пяти лет, а средний возраст дебюта составил $63,3 \pm 8,1$ лет. При этом большая часть пациентов (65%) имели дрожательную форму БП (30 человек со стадией 1–1,5 и девять человек со стадией 2), меньшая (35%) — акинетико-ригидную (18 человек со стадией 1–1,5 и три человека со стадией 2).

Для клинической оценки состояния больных использовались:

- шкала Hoehn & Yahr (Hoehn, Yahr, 1967) в модификации O. Lindvall et al. (1987);
- шкала повседневной активности Schwab & England ADL (Schwab, England, 1969);
- унифицированная рейтинговая шкала оценки проявлений БП — UPDRS (Fahn et al., 1987).

Нейрофизиологическое исследование включало проведение компьютеризированного ЭЭГ-исследования с визуальным и спектральным анализом (спектральная мощность, процентная мощность, частота пика мощности по основным частотным диапазонам). Использовались 16-каналь-

ный нейрограф «Нейросенсор» с установленными фильтрами на 32 Гц и постоянной времени 0,03 и компьютерная система анализа и топографического картирования электрической активности головного мозга «BRAINSYS» (разработчик — А.А. Митрофанов). Анализируются участки фоновой записи, свободной от артефактов.

Повторное клинико-нейрофизиологическое обследование пациентов проводилось через шесть месяцев.

Группу «нейрофизиологического контроля» составили 20 человек без признаков заболеваний центральной и периферической нервной системы, сопоставимых по полу и возрасту.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета программ SPSS 17.0 for Windows. Применялись методы непараметрической статистики (учитывая ненормальное распределение признаков). Нормальность распределения признаков проверялась по тесту Колмогорова-Смирнова. Для выявления взаимосвязи двух признаков применялся непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты

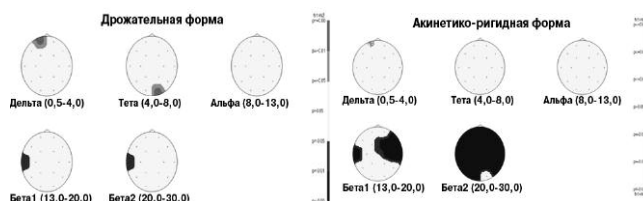
Исследование показало, что выраженность клинической симптоматики у пациентов на начальных стадиях БП определяется в первую очередь формой заболевания и его длительностью. Так, при проведении клинико-неврологического анализа тяжести двигательных нарушений у больных с различными формами заболевания было выявлено, что пациенты с дрожательной формой имели лучшие клинические показатели по сравнению с пациентами с акинетико-ригидной формой. Суммарный балл шкалы UPDRS у пациентов с дрожательной формой БП составил $19,98 \pm 1,9$ баллов, с акинетико-ригидной формой — $26,56 \pm 2,46$ баллов при $p < 0,05$. При этом пациенты не сильно отличались по возрасту на момент исследования, возрасту дебюта и длительности заболевания.

Корреляционный анализ показал, что длительность болезни имела достоверную прямую корреляцию с выраженностью симптоматики по III части шкалы UPDRS ($r = 0,44$; $p < 0,001$), суммой частей II + III ($r = 0,37$; $p < 0,01$), суммарным баллом по всей шкале ($r = 0,39$; $p < 0,01$). Возраст дебюта и сторона первых клинических проявлений не влияли на выраженность паркинсонической симптоматики, оцениваемой по шкале UPDRS, а также на уровень повседневной активности по шкале Schwab & England ADL.

При сравнении данных визуального анализа ЭЭГ у пациентов основной и контрольной групп было выявлено, что у пациентов с БП преобладают кривые I (26,7%) и II типа (31,7%), в контрольной группе — I (30%) и III (30%) типа по классификации Е.А. Жирмунской (1984).

При спектральном анализе ЭЭГ было показано, что у больных с БП уже на начальных стадиях заболевания меняется функциональная активность головного мозга. При этом выявлены некоторые особенности заболевания в зависимости от его формы. Так, при анализе абсолютных значений спектральной мощности было показано, что наиболее грубые изменения (в виде снижения мощности в диапазонах бета-1 и бета-2) возникают при акинетико-ригидной

Спектральная мощность (абсолютная)



Процентная мощность

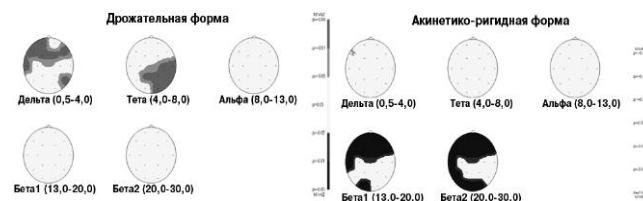


рис. 1: Картограмма уровня значимости p со знаком при сравнении автоспектров мощности (абсолютной и процентной) больных с дрожательной и акинетико-ригидной формами БП на стадиях 1–2 и в контрольной группе (критерий Манна–Уитни). Здесь и далее: справа от картограмм указана цветовая шкала уровня p со знаком

форме. При дрожательной же форме более выражено увеличение процентной (или относительной) мощности в диапазоне медленно-волновой части спектра (рис. 1). Такая закономерность подтверждалась и при анализе канонических, то есть соотношений мощностей отдельных ритмов, в частности быстрой и медленной активности и бета- к альфа-активности.

Учитывая литературные данные о связи между функциональной асимметрией мозга при БП и прогрессированием заболевания, а именно, о более быстрой генерализации процесса у больных с правосторонним началом симптомов [3], мы провели анализ показателей спектральной мощности в зависимости от стороны дебюта БП. При сравнении показателей спектральной мощности у больных с правосторонним дебютом заболевания в рамках дрожательной формы по критерию Манна–Уитни, картирование уровня значимости p со знаком демонстрирует большее ($p < 0,05$) абсолютное значение спектральной мощности только по дельта-диапазону в правом задневисочном отведении у пациентов с правосторонним дебютом (рис. 2).

При акинетико-ригидной форме у пациентов с правосторонним началом симптомов отмечались более выраженные, чем при дрожательной форме, статистически значимые нарушения по сравнению с пациентами с левосторонним дебютом: более распространенное увеличение мощности медленных ритмов (дельта-активности — во всех отведениях кроме Fp1, F4 и P3, тета-активности — в лобно-центрально-теменно-задневисочных отведениях с двух

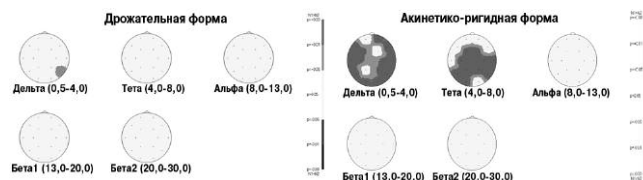


рис. 2: картограмма уровня значимости p со знаком при сравнении автоспектров мощности у больных с правосторонним и левосторонним дебютом заболевания (критерий Манна–Уитни)

таблица 1: Частота пика мощности в альфа-диапазоне (Гц) по отведениям у пациентов с БП на стадии 1–2 и в контрольной группе

Отведения	Дрожательная форма	Акинетики-ригидная форма	Контроль
Fp1	8,96 ± 0,19	8,91 ± 0,26	9,52 ± 0,35
Fp2	9,05 ± 0,23	9,10 ± 0,29	9,41 ± 0,23
F3	9,13 ± 0,21	8,88 ± 0,27	9,35 ± 0,35
F4	9,07 ± 0,21	9,22 ± 0,35	9,30 ± 0,25
C3	9,15 ± 0,20	9,07 ± 0,30	9,80 ± 0,31
C4	9,05 ± 0,18	9,35 ± 0,37	9,77 ± 0,30
P3	9,02 ± 0,18 **	9,47 ± 0,28	9,74 ± 0,29
P4	8,99 ± 0,19 **	9,57 ± 0,38	10,21 ± 0,31
O1	9,13 ± 0,23 *	9,94 ± 0,29	10,07 ± 0,27
O2	9,19 ± 0,29 **	9,91 ± 0,33	10,27 ± 0,29
F7	9,32 ± 0,27	9,10 ± 0,28	9,05 ± 0,24
F8	9,05 ± 0,18 *	9,16 ± 0,35	9,55 ± 0,20
T3	9,13 ± 0,17 *	9,01 ± 0,30	9,74 ± 0,27
T4	9,07 ± 0,25	9,66 ± 0,53	9,94 ± 0,29
T5	9,15 ± 0,16	9,10 ± 0,31	9,60 ± 0,23
T6	9,05 ± 0,26 *	9,38 ± 0,30 *	10,35 ± 0,31

Примечания: различия с контрольной группой при уровне значимости: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

сторон, а также в передневисочном отведении справа и затылочном слева, $p < 0,01$).

Частотный анализ выявил снижение пиковой частоты альфа-ритма по отведениям, более характерный для пациентов с дрожательной формой заболевания (табл. 1).

У пациентов с БП показатель среднего значения пиковой частоты альфа-ритма был ниже, чем в контрольной группе, при этом достоверно более низким он был при дрожательной форме ($p < 0,05$). Так, среднее значение частоты пика мощности в альфа-диапазоне при дрожательной форме составило $9,08 \pm 0,15$ Гц, при акинетики-ригидной форме — $9,30 \pm 0,23$ Гц (в контрольной группе — $9,73 \pm 0,19$ Гц). Замедление альфа-ритма проявляется также у пациентов с дрожательной формой БП: у них повышен показатель соотношения абсолютных значений спектральных мощностей альфа-1 (8–10 Гц) к альфа-3-активности (11,5–13 Гц).

Сторона дебюта заболевания не влияла на показатели пиковых частот в диапазоне альфа. По остальным диапазонам достоверных отличий по частоте не выявлено.

Корреляционный анализ влияния длительности заболевания на спектральные характеристики выявил достоверные отрицательные связи только между длительностью заболевания и двумя показателями — уровнем мощности бета-1-активности в лобных областях Fp1 ($r = -0,45$; $p < 0,05$), Fp2 ($r = -0,45$; $p < 0,05$), F3 ($r = -0,46$; $p < 0,05$) и пиковой частотой альфа-ритма в двух отведениях — F8 ($r = -0,57$; $p < 0,01$) и T5 ($r = -0,49$; $p < 0,05$).

Все больные прошли динамическое наблюдение через шесть месяцев. Для анализа пациенты были разделены на группы в зависимости от тактики лечения (согласно Протоколу ведения пациентов с БП, 2005). У 11 (18,3%) больных начальными препаратами при проведении терапии были леводопы, 40 (67%) назначались другие соедине-

ния — амантадины (8 человек, 13,3%) или агонисты дофаминовых рецепторов (32 человека, 53,3%). Девяти пациентам (15%) было решено отсрочить начало специфического лечения.

Наблюдение выявило, что через шесть месяцев состояние пациентов (оцениваемое по интегральным показателям шкалы UPDRS и Schwab & England ADL) достоверно не изменилось, независимо от факта назначения препарата и группы применяемых противопаркинсонических лекарственных средств, что, вероятно связано с небольшим сроком наблюдения (шесть месяцев) и малыми дозами препаратов.

При визуальном анализе ЭЭГ не удалось выявить четких различий в характере изменений биоэлектрической активности головного мозга больных на втором визите по сравнению с первым. При этом у пациентов при повторном обследовании, независимо от получения противопаркинсонической терапии, изменения спектральной мощности по всем видам активности носили однонаправленный характер. В целом усилилась выраженность изменений, выявленных на первичном обследовании при спектральном анализе: увеличилась активность медленноволновой части спектра при снижении мощности быстрых ритмов.

Данные тенденции сохранялись независимо от формы заболевания: так, в группе пациентов, находящихся ко второму визиту без противопаркинсонического лечения, наблюдалось увеличение мощности медленных форм активности — в дельта-диапазоне по отведению Fp1 ($p < 0,01$), в тета-диапазоне по отведению O2 ($p < 0,01$). Отмечалось также достоверное уменьшение мощности спектра в диапазоне бета-1-активности в F3 ($p < 0,01$) и бета-2-активности в C4 ($p < 0,01$) отведениях.

Анализ динамики спектральной мощности в группе пациентов, получающих препараты леводопы, показал нарастание мощности в дельта-диапазоне частот в отведениях Fp1, F3 ($p < 0,05$) и O2 ($p < 0,01$) и снижение в диапазонах бета-1 и бета-2 в отведении T3 ($p < 0,05$).

В группе пациентов, получающих недофасодержащие противопаркинсонические препараты — агонисты дофаминовых рецепторов и амантадины (рис. 3), также выявлялось увеличение мощности медленноволновой части спектра

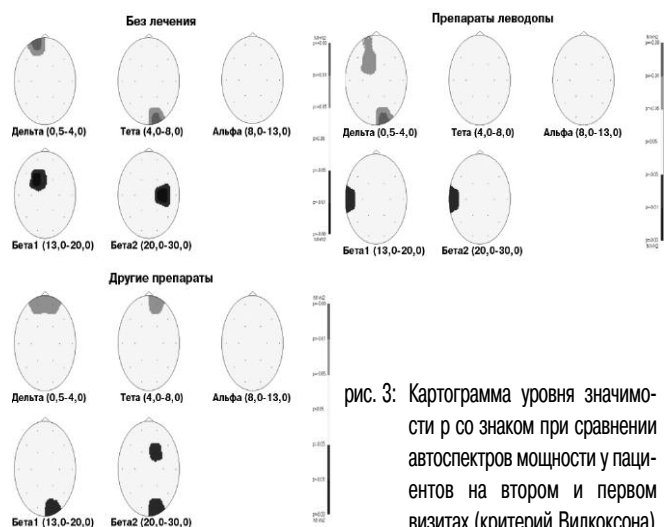


рис. 3: Картограмма уровня значимости $p < 0,05$ со знаком при сравнении автоспектров мощности у пациентов на втором и первом визитах (критерий Вилкоксона)

(дельта — в Fp1 и Fp2, тета — в Fp2-отведениях) и уменьшение мощности бета-1 в отведении О2 и бета-2-активности в отведениях F4 и О2 ($p < 0,05$).

Обсуждение

Исследование показало, что у больных БП уже на начальных стадиях заболевания меняется функциональная активность головного мозга. Результаты работы свидетельствуют в целом о сходной организации мозговых процессов у пациентов с дрожательной и акинетико-ригидной формами в виде замедления ЭЭГ, что согласуется с литературными данными об изменениях биоэлектрической активности головного мозга при БП [19].

Были выявлены некоторые особенности течения заболевания в зависимости от его формы. При анализе абсолютных значений спектральной мощности более грубые нарушения отмечались при акинетико-ригидной форме заболевания, при дрожательной же форме отклонения в основном касались процентной, то есть относительной мощности. Это согласуется с данными литературы о том, что наибольшие изменения ЭЭГ отмечаются при акинетико-ригидной форме БП [6, 9, 16].

Кроме того, у пациентов с дрожательной формой БП было более выраженным увеличение процентной мощности в диапазоне медленноволновой части спектра (дельта- и тета-активности), а у больных с акинетико-ригидной формой — диффузное уменьшение быстрой активности (в диапазонах бета-1 и бета-2). При этом более грубые нарушения спектральных характеристик, а именно, усиление медленной активности, выявлялись у пациентов с правосторонним дебютом заболевания, особенно при акинетико-ригидной форме. Причиной может служить большая связь левого полушария со стволом мозга, так что нарушение этой связи приводит к более грубым нарушениям интегративной деятельности мозга [3].

Частотный анализ в альфа-диапазоне выявил снижение пиковой частоты альфа-ритма, более выраженное у пациентов с дрожательной формой заболевания. Это согласуется с данными литературы о снижении частоты альфа-ритма при паркинсонизме [7, 14]. Снижение частоты альфа-ритма, очевидно, является проявлением снижения лабильности и нарушения взаимосвязи корково-подкорковых систем мозга, связанных с генерацией альфа-ритма [5].

Таким образом, наиболее выраженные ЭЭГ-сдвиги определялись у пациентов с правосторонним дебютом заболевания, особенно при акинетико-ригидной форме. При этом наблюдалась клинико-электрофизиологическая диссоциация в связи с отсутствием у данной группы пациентов отличий по выраженности клинической симптоматики по сравнению с группой с левосторонним дебютом. С учетом данных о более быстром прогрессировании заболевания при начале симптомов с правой стороны [3], эти результаты позволяют говорить о прогностической роли ЭЭГ при начальных проявлениях БП.

Выявленные при первичном обследовании диффузные изменения активности мозга могут свидетельствовать о нарушении корково-подкорковых взаимодействий со снижением тонуса коры больших полушарий головного мозга и дисфункцией стволовых образований, преимущественно на мезодиэнцефальном уровне, у пациентов с

начальными проявлениями БП. Полученные результаты совпадают с данными ряда авторов о нарушении у пациентов с БП тонических активирующих влияний ретикулярной формации ствола и таламуса на кору больших полушарий [10, 11]. Выявленные данные о снижении мощности в диапазоне бета-активности, повышении мощности в диапазоне медленноволновой части спектра и в субдиапазоне альфа-1-частот (по сравнению с альфа-3) совпадают с результатами исследования по изучению функционального состояния головного мозга у пациентов с начальными стадиями БП, проведенного недавно Staffers et al. [17].

Возникает вопрос: в чем причина выявленных особенностей ЭЭГ-характеристик при разных формах заболевания? Известно, что в генерации отдельных паркинсонических симптомов (акинезии, ригидности и тремора) участвуют различные патологические системы с вовлечением разных мозговых структур. Об этом свидетельствуют эффекты нейрохирургических вмешательств и электростимуляции мозговых образований, при которых исчезает один из симптомов и сохраняются другие [12, 13]. И хотя в настоящее время механизмы генерации ЭЭГ изучены недостаточно, а литературные данные, посвященные этому вопросу крайне противоречивы [8], не вызывает сомнения участие подкорковых структур в генерации и модуляции основных ритмов ЭЭГ, что подтверждается экспериментальными работами [1, 4].

Скорее всего, образование и деятельность новых патологических видов интеграции в ЦНС, которые появляются уже на начальных стадиях БП и различаются при дрожательной и акинетико-ригидной формах заболевания, играют роль патологической детерминанты, дающей возможность определить активность связанных с ней первичных образований и объединить их в патологическую систему. Иными словами, особенности ЭЭГ при разных формах БП, вероятно, обусловлены активацией различных морфологических или нейрохимических систем мозга, участвующих в генерации биоэлектрической активности той или иной частоты.

Отсутствие связи основных спектральных характеристик по большинству отведений с длительностью заболевания соотносится с результатами работы Staffers et al. (2007), в которой было показано, что на распределение и выраженность спектральной мощности у пациентов с ранними проявлениями БП не влияли длительность заболевания и тяжесть клинических симптомов [17].

Анализ ЭЭГ-характеристик в процессе динамического наблюдения пациентов показал, что, несмотря на лечение, во всех группах больных наблюдалась отрицательная динамика в виде нарастания выраженности медленных колебаний дельта- и тета-диапазонов и снижения мощности в диапазонах бета-1 и бета-2, что, возможно, связано с сохраняющимися нарушениями регуляторных механизмов мозга на стриоталамокортикальном уровне и указывает на нарушение функционирования мозговых активирующих систем на начальных стадиях БП. Отсутствие положительной ЭЭГ-динамики на фоне лечения, вероятно, обусловлено отсутствием достоверного изменения клинических показателей, а также с тем, что лечение БП до настоящего времени носит симптоматический характер и не влияет на текущий процесс нейродегенерации [2]. Полученные данные соотносятся с другими опубликованными результатами [18], показывающими, что лече-

ние с помощью дофасодержащих средств пациентов с легкими и умеренными стадиями БП не улучшает показатели спектральной мощности по основным частотным диапазонам, независимо от дозы леводопы.

Таким образом, на основании клинико-электроэнцефалографического исследования нами выявлены значимые ЭЭГ-характеристики и закономерности их изменения на ранних этапах заболевания, что позволяет использовать компьютеризированное ЭЭГ-исследование для ранней комплексной диагностики болезни Паркинсона.

Список литературы

1. Атаджанов М.А. Экспериментальное моделирование паркинсонического синдрома и его комплексная патогенетическая терапия: Автореф. дис. ...докт. мед. наук. М., 1989.
2. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕДпресс-Информ, 1999.
3. Голубев В.Л., Левин Я.И., Шамликашвили Ц.А. Латерализованные формы паркинсонизма (клинические, электрофизиологические и психомоторные аспекты). Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1989; 11: 119–123.
4. Крыжановский Г.Н., Атаджанов М.А., Магаева С.В. и др. Изменение ЭЭГ и явления паркинсонизма при интракаудатном введении антител к дофамину. Бюл. экспер. биол. и мед. 1989; 1: 13–16.
5. Маньковский Н.Б., Кузнецова С.М. Интегративная деятельность мозга. В кн.: Фролькис В.В. (ред.) Старение мозга. М.: Медицина, 1991: 93–113.
6. Садикова О.Н. Корреляция клинических, нейропсихологических и компьютерно-томографических данных при болезни Паркинсона. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997.
7. Стариков А.С. Нейрофизиологический и нейроморфологический анализ болезни Паркинсона и ее лечение стереотаксическим методом. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004; 11: 29–33.
8. Фокина Ю.О., Павленко В.Б., Куличенко А.М. Вероятные механизмы генерации электроэнцефалограммы. Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия» 2007; 4: 96–108.
9. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Гончаров О.А. Сравнительная оценка различных форм паркинсонизма у больных пожилого и старческого возраста (клиническое, нейропсихологическое и компьютерно-томографическое исследование). Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1992; 1: 67–72.
10. Berendse H.W., Stam C.J. Stage-dependent patterns of disturbed neural synchrony in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat. Disord. 2007; 13: 440–445.
11. Braak H., Del Tredici K., Rob U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol. Aging 2003; 24: 197–211.
12. Limousine Dowsey P., Pollak P., Van Blercom N. Thalamic, subthalamic nucleus and internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. Neurology 1999; 246: 1142–1145.
13. Moro E., Scerrati M., Romito L.M. et al. Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. Neurology 1999; 53: 85–90.
14. Neufeld M.Y., Blumen S., Aitkin I. et al. EEG frequency analysis in dementia and nondemented parkinsonian patients. Dementia 1994; 5: 23–28.
15. Olanow C.W., Koller W.C. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease. Neurology 1998; 50: 1–57.
16. Soikkeli R., Partanen J., Soinen H. Slowing of EEG in Parkinson's disease. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1991; 79: 159–165.
17. Staffers D., Bosboom J.L., Deijen J.B. et al. Slowing of oscillatory brain activity is a stable characteristic of Parkinson's disease without dementia. Brain 2007; 130: 1847–1860.
18. Staffers D., Bosboom J.L.W., Deijen J.B. et al. Dopamine dependent changes in resting-state functional connectivity in mild to moderate levodopa-treated Parkinson's disease. Parkinsonism Relat. Disord. 2007; 13: 149–150.
19. Stam C.J., Jelles B., Achtereekte H.A. et al. Investigation of EEG nonlinearity in dementia and Parkinson's disease. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1995; 95: 309–317.
20. Wolters E.Ch., Francot Ch., Bergmans P. Preclinical (premotor) Parkinson's disease. J. Neurol. 2000; 247: 103–109.

Clinical-electroencephalographic analysis of early stages of Parkinson's disease

N.V. Titova, E.A. Katunina, O.M. Oleinikova, Yu.V. Lagutin, Yu.N. Bezdolny, G.N. Avakyan

Russian State Medical University (Moscow)

Key words: Parkinson's disease, early stages, diagnosis, computerized electroencephalography (EEG)

The article is devoted to the detection of neurophysiologic features of early stages of Parkinson's disease (PD) by using computerized electroencephalography (EEG). The obtained data illustrated that even early stages of PD were characterized by changes in the brain bioelectric activity. Patients with a trembling form demonstrated the increase of relative power in the delta and theta frequency range, the decrease of alpha-rhythm peak frequency and the increase of the ratio alpha-1/alpha-3. An akinetic-rigid form was characterized by the reduction of spectral (absolute and

relative) power in the beta1- and beta2-bands. Right-side onset of the disease was associated with more severe disturbances of the EEG (particularly in an akinetic-rigid form), with the lack of differences between groups in duration of the disease, age at onset and severity of symptoms, which may be of prognostic importance in early stages of PD. The dynamics of EEG parameters included the increase of slow wave activity power and the reduction of spectral power in the beta frequency range regardless of ongoing treatment and particular group of medications.

Контактный адрес: Титова Наталия Владимировна — асп. кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом ФУВ РГМУ Росздрава. Москва 119049, Ленинский проспект, д. 8 (ГКБ № 1), к. 8. Тел./факс: +7 (495) 237-46-53; e-mail: nattitova@yandex.ru.

Е.А. Катунина — докт. мед. наук, доц. кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом ФУВ РГМУ;

О.М. Олейникова — канд. мед. наук, доц. кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом ФУВ РГМУ;

Ю.В. Лагутин — зав. неврологическим отделением ГУЗ ГП № 68 УЗ ЦАО г. Москвы;

Ю.Н. Бездольный — канд. мед. наук, зав. кабинетом двигательных нарушений окружного неврологического отделения СВАО г. Москвы (ГУЗ ГП № 107 УЗ СВАО г. Москвы);

Г.Н. Авакян — докт. мед. наук, проф. кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом ФУВ РГМУ (Москва)

Особенности функционального состояния мозга и когнитивных функций у больных вегетативной дистонией в сочетании с выраженной астенией

С.А. Гордеев, С.Б. Шварков, Г.В. Ковров, С.И. Посохов, Н.А. Дьяконова

Научный центр неврологии РАМН;

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова;

Психоневрологический диспансер № 14 Департамента здравоохранения г. Москвы

Обследовано 26 больных вегетативной дистонией в сочетании с выраженной астенией и 22 здоровых испытуемых с использованием клинического, психометрического, нейропсихологического и электрофизиологического методов. В качестве электрофизиологических методик использовался компрессионный спектральный анализ ЭЭГ и метод связанных с событиями слуховых вызванных потенциалов Р300. В результате нейропсихологического исследования у больных было обнаружено нарушение избирательности, устойчивости, переключаемости внимания и снижение кратковременной памяти на слова и числа. Пациенты отличались от здоровых испытуемых достоверно более низкой амплитудой волны Р300, а также достоверно более низкими значениями спектральной мощности альфа-ритма в затылочных областях обоих полушарий, в задней лобной, центральной, теменной областях правого полушария и достоверно более высокими значениями спектральной мощности тета-колебаний в правой лобной, левой теменной и центральных областях обоих полушарий. Сделан вывод: изменения спонтанной и вызванной электрической активности мозга у больных с астенией отражают снижение общего уровня функциональной активности мозга вследствие нарушения регулирующих влияний лимбико-ретикулярных структур. В этом случае не обеспечивается достаточный уровень активации коры, необходимый для оптимального процесса переработки информации и обеспечения адекватного уровня направленного внимания и кратковременной памяти.

Ключевые слова: вегетативная дистония, астения, лимбико-ретикулярные структуры, ЭЭГ, связанные с событиями вызванные потенциалы Р300

Актуальность проблемы астено-невротических расстройств для клинической медицины определяется неуклонным ростом частоты их встречаемости на приеме у врачей всех специальностей. Около 60% пациентов, обращающихся за врачебной помощью, предъявляют жалобы астенического круга. Астения часто сочетается с психовегетативным синдромом (синдромом вегетативной дистонии) и является почвой для формирования целого ряда соматических и неврологических заболеваний. Для астении характерны длительно существующие быстрая утомляемость и общая слабость, возникающие без значительных физических или интеллектуальных нагрузок, и не проходящие после отдыха. В структуру этого состояния могут входить также эмоциональная лабильность, сексуальные расстройства, повышенная тревожность, депрессия, снижение мотиваций, расстройство сна. Характерной чертой астенических расстройств является изменение когнитивных функций, прежде всего кратковременной памяти и направленного внимания [4].

С середины 60-х годов прошлого столетия для объективного изучения когнитивных функций у человека широко применяется метод связанных с событиями вызванных потенциалов (ВП) Р300, которые трактуются как коррелят процессов, связанных с опознанием, принятием решения, уровнем направленного внимания и кратковременной памяти [3]. Этот метод нашел широкое применение в неврологической практике. Изменения амплитудно-времен-

ных параметров ВП Р300 были обнаружены у больных с генерализованными тревожными расстройствами и паническими атаками [11, 16].

В настоящее время в неврологической клинике для оценки функционального состояния мозга широко применяется методика электроэнцефалографического (ЭЭГ) исследования. Характерные изменения ЭЭГ были зарегистрированы при тревожных расстройствах [2, 10].

Целью настоящей работы являлось психофизиологическое исследование функционального состояния мозга и когнитивных функций у больных с психовегетативным синдромом в сочетании с выраженной астенией.

Характеристика больных и методы исследования

В исследование были включены 26 пациентов (17 женщин и девять мужчин, средний возраст $33,24 \pm 3,11$ лет) с психовегетативным синдромом в сочетании с выраженной астенией. Контрольную группу составили 22 здоровых испытуемых (14 женщин и восемь мужчин, средний возраст $31,72 \pm 2,61$ лет). Длительность заболевания на момент обследования составила в среднем $17,93 \pm 1,45$ мес.

В клинической картине заболевания у пациентов преобладали жалобы на общую слабость и повышенную утомляемость (100%), снижение работоспособности и чувство постоянной

усталости (100%), снижение концентрации внимания (87%), ухудшение памяти (58%). Кроме того, больные предъявляли жалобы на повышенную тревожность (84%), чувство постоянного внутреннего напряжения (65%), снижение фона настроения (72%), снижение аппетита (60%), нарушения сна (59%), головные боли (55%), головокружение (51%), учащенное сердцебиение и боли в левой половине грудной клетки, не связанные с физической нагрузкой (49%), чувство нехватки воздуха (32%), липотимические состояния (28%).

Пациенты в течение двух недель до момента первичного обследования не принимали медикаментозных препаратов и не находились на лечении у психотерапевта.

Использовали клинко-неврологический метод с применением баллированных стандартизированных анкет для оценки астении (MFI-20) и состояния вегетативной нервной системы (вегетативная анкета), психометрические методы для определения уровня депрессии (шкала Бека), реактивной и личностной тревоги (тест Спилбергера), нарушений способности выражать свои чувства и телесные ощущения (Торонтская алекситимическая шкала, TAS). При исследовании когнитивных функций оценивали избирательность внимания (тест Мюнстербера), устойчивость внимания и динамику работоспособности (таблицы Шульте), кратковременную память на слова и числа.

В качестве электрофизиологических методов исследования использовали регистрацию ЭЭГ и методику регистрации слуховых, связанных с событиями, ВП Р300. При регистрации ЭЭГ и ВП пациент находился в звукозаглушенной камере в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами.

Регистрацию ЭЭГ проводили по 16 каналам (полоса пропускания от 0,5 до 70,0 Гц, чувствительность 100 мкВ/дел.) в отведениях Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, T3, T4, T5, T6, C3, C4, P3, P4, O1, O2 при монополярном монтаже электродов с объединенным ушным референтом. Электроды располагали в соответствии с международной системой 10–20%. Заземляющий электрод помещали на лбу испытуемого. Сопротивление между заземляющим и регистрирующими электродами составляло менее 5 кОм. После удаления мышечных и глазодвигательных артефактов анализировали десять 8-секундных участков ЭЭГ. Проводили компрессионный спектральный анализ (КСА) ЭЭГ с использованием алгоритма быстрого преобразования Фурье для вычисления показателей абсолютной (мкВ2/Гц) спектральной плотности мощности сигнала ритмов в следующих частотных диапазонах:

- дельта — от 0,5 до 3 Гц;
- тета — от 4 до 7 Гц;
- альфа — от 8 до 13 Гц;
- бета1 — от 14 до 18 Гц;
- бета2 — от 19 до 32 Гц.

Дельта- и бета2-диапазоны в дальнейшем не анализировали из-за невозможности достаточно полного исключения артефактов. Для регистрации и обработки ЭЭГ использовали лицензионную программу «Brain Surfing» (Россия).

Для регистрации ВП Р300 применяли метод исследования в ситуации случайно возникающего события («oddball» paradigm). Осуществляли слуховую стимуляцию с наличием отдельных триггеров для запуска и усреднения редких

(значимых) стимулов — тоновых щелчков с частотой наполнения 2000 Гц и частых (незначимых) слуховых стимулов — щелчков с частотой наполнения 1000 Гц. Стимулы подавали бинаурально в псевдослучайной последовательности с вероятностью появления 30% для значимых и 70% для незначимых стимулов. Испытуемому предлагали считать только редкие, значимые стимулы. Для регистрации использовали монополярные отведения С3-М1 и С4-М2 по международной системе 10–20%, с расположением заземляющего электрода в точке Fpz.

Для усиления и усреднения потенциалов использовали аппаратный комплекс «Нейро-МВП» (Россия). Чувствительность усилителя составляла 20 мкВ/дел., полоса частот — 0,5–30,0 Гц, эпоха анализа — 750 мс. Сопротивление между заземляющим и регистрирующими электродами составляло менее 5 кОм, число усреднений для значимых стимулов — от 26 до 29. Оценивали: латентность пика (ЛП) N2, ЛП Р300, амплитуду Р300 — от пика N2 до пика Р300. Анализировали вызванные потенциалы только на значимые стимулы.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ «Statistica 5.5 for Windows». Для оценки достоверности различий показателей применяли параметрический критерий Стьюдента. Чтобы выявить взаимосвязи между количественными признаками в случае нормального распределения выборки, рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (r). Для выявления латентных факторов, объясняющих корреляционные связи между отдельными переменными, проводили многофакторный анализ методом главных компонент; при этом использовали результаты психометрических и нейропсихологических тестов, шкалы TAS, вегетативной анкеты, анкеты астении и нейрофизиологические показатели.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного клинко-психологического исследования у больных вегетативной дистонией были выявлены выраженные астенические (анкета астении MFI-20) и вегетативные (вегетативная анкета) расстройства,

таблица 1: Клинические и психометрические и нейропсихологические характеристики пациентов с астенией и здоровых испытуемых ($M \pm m$)

Показатели	Больные (n = 26)	Здоровые (n = 22)
Анкета астении, суммарный балл	68,32 ± 2,81***	48,91 ± 2,33
Вегетативная анкета, баллы	45,39 ± 1,24***	19,87 ± 0,58
Алекситимическая шкала (TAS), баллы	71,92 ± 1,43***	55,41 ± 0,94
Уровень депрессии, баллы	16,63 ± 0,84***	7,93 ± 0,43
Уровень реактивной тревоги, баллы	38,81 ± 1,22***	28,56 ± 0,71
Уровень личностной тревоги, баллы	41,43 ± 1,52***	29,14 ± 0,81
Тест Мюнстербера, количество слов	14,23 ± 0,51**	20,13 ± 0,84
Таблицы Шульте, среднее время, с	41,62 ± 0,93**	31,82 ± 0,54
Зрительная память на числа, количество запомненных чисел	5,61 ± 0,22*	8,12 ± 0,31
Память на слова, количество запомненных слов	5,42 ± 0,31*	8,33 ± 0,42

Примечание: Достоверность различий показателей больных и здоровых испытуемых: * — $p < 0,03$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

значительные алекситимические нарушения (ТАS), а также умеренно выраженные тревожно-депрессивные расстройства. Кроме того, у пациентов было обнаружено нарушение избирательности и переключения внимания (меньшее количество выделенных слов в тесте Мюнстерберга), снижение работоспособности и устойчивости внимания (увеличение среднего времени, затраченного на выполнение пяти таблиц Шульте) и ухудшение запоминание как чисел (кратковременная зрительная память на числа), так и слов (кратковременная память на слова). По всем этим показателям пациенты достоверно ($p < 0,001-0,03$) отличались от здоровых испытуемых (табл. 1).

При КСА ЭЭГ у больных астенией были обнаружены более высокие, по сравнению с представителями контрольной группы, значения абсолютной плотности мощности тета-колебаний в передних и центрально-теменных отделах обоих полушарий, которые носили характер статистиче-

таблица 2: Значения абсолютных плотностей мощности (мкВ2/Гц) тета-, альфа- и бета-ритмов у пациентов с астенией и здоровых испытуемых ($M \pm m$)

Отведения ЭЭГ	Тета-диапазон		Альфа-диапазон		Бета-диапазон	
	Здоровые	Больные	Здоровые	Больные	Здоровые	Больные
Правое полушарие						
Fp2	7,22 ± 0,51	11,06 ± 2,24*	14,12 ± 1,86	13,74 ± 1,86	13,67 ± 1,27	12,89 ± 1,69
F4	7,34 ± 0,63	12,14 ± 1,47*	15,44 ± 1,83	16,15 ± 1,47	9,87 ± 0,69	10,94 ± 1,83
F8	8,26 ± 0,78	9,83 ± 1,58	16,36 ± 1,28	13,12 ± 1,64*	8,12 ± 0,79	9,12 ± 1,51
T4	8,02 ± 0,37	9,12 ± 1,68	16,75 ± 1,34	14,12 ± 1,74	8,53 ± 0,74	9,42 ± 1,34
T6	8,13 ± 0,56	9,09 ± 1,76	17,24 ± 1,36	15,72 ± 1,86	7,13 ± 0,73	8,09 ± 1,47
C4	9,11 ± 0,84	12,37 ± 1,16*	22,31 ± 1,94	17,35 ± 2,44*	8,36 ± 0,61	9,91 ± 2,25
P4	10,03 ± 0,93	11,78 ± 1,89	29,13 ± 2,93	20,12 ± 2,36*	8,32 ± 0,65	9,84 ± 2,34
O2	9,85 ± 0,88	11,12 ± 2,41	33,41 ± 3,78	24,24 ± 2,72*	7,14 ± 0,73	8,66 ± 1,25
Левое полушарие						
Fp1	7,31 ± 0,69	9,11 ± 1,98	13,24 ± 1,37	13,86 ± 1,47	13,43 ± 0,92	11,32 ± 1,86
F3	8,63 ± 0,87	10,56 ± 1,98	14,12 ± 1,53	15,23 ± 1,86	11,12 ± 1,14	9,87 ± 1,93
F7	9,09 ± 0,95	9,21 ± 1,78	14,53 ± 1,19	14,32 ± 1,93	9,95 ± 0,87	9,17 ± 1,29
T3	9,16 ± 0,65	9,45 ± 1,57	14,87 ± 0,97	13,36 ± 1,79	10,23 ± 0,75	9,47 ± 0,94
T5	9,08 ± 0,59	8,85 ± 1,43	14,42 ± 1,52	14,42 ± 2,45	9,25 ± 0,48	9,19 ± 0,93
C3	9,32 ± 0,74	12,89 ± 1,15*	19,22 ± 1,83	18,92 ± 2,11	9,78 ± 0,93	10,14 ± 2,46
P3	9,98 ± 0,85	14,43 ± 1,38*	25,32 ± 2,14	23,96 ± 2,45	9,84 ± 0,85	11,46 ± 2,37
O1	9,83 ± 0,74	11,11 ± 1,86	29,78 ± 2,82	22,18 ± 2,14*	8,31 ± 0,87	9,74 ± 1,29

Примечание: достоверность различий показателей больных и здоровых испытуемых: * – $p < 0,05$, * – $p < 0,04$, * – $p < 0,02$, * – $p < 0,01$.

ской достоверности ($p < 0,04-0,05$), а также в правых лобных (Fp2, F4), центральных (C3, C4) и левом теменном (P3) отведениях.

Больные астенией имели также достоверно более низкие значения абсолютной плотности мощности альфа-колебаний в затылочных (O1, O2) областях обоих полушарий ($p < 0,01-0,02$), а также в задней лобной (F8), центральной (C4) и теменной (P4) областях правого полушария ($p < 0,01-0,05$), по сравнению со здоровыми испытуемыми. По значениям общей абсолютной плотности мощности бета-ритма в обоих полушариях пациенты были сравнимы со здоровыми испытуемыми, составившими группу контроля (табл. 2).

При исследовании слуховых когнитивных ВП Р300 у пациентов с астенией была зарегистрирована достоверно более низкая, по сравнению с представителями контрольной группы, амплитуда волны Р300 в обоих полушариях. У больных по сравнению со здоровыми наблюдалось незначительное увеличение в обоих полушариях ЛП компонентов N2 и Р300, которое не было статистически значимым ($p > 0,2$) (табл. 3).

Согласно данным литературы, пик Р300 рассматривается как сложная гетерогенная волна, являющаяся электрофизиологическим коррелятом эмоций и когнитивных процессов и отражающая неспецифическую активацию мозга [17]. Большинство исследователей связывают изменение амплитуды волны Р300 с изменением уровня внимания и рассматривают пик Р300 как показатель уровня индивидуального внимания [8]. Было показано, что величина амплитуды прямо пропорциональна уровню внимания к выполняемому заданию [17]. Амплитуда Р300 зависит также от емкости оперативной памяти. При увеличении числа букв в стимульной комбинации от трех до семи пропорционально возрастает амплитуда волны Р300. При уменьшении объема кратковременной и оперативной памяти увеличивается латентный период (ЛП) пика Р300.

Корреляции параметров Р300 с результатами нейропсихологического изучения зрительного восприятия, кратковременной памяти и функции абстрагирования описаны во

таблица 3: Амплитудно-временные характеристики ВП Р300 у пациентов с астенией и здоровых испытуемых ($M \pm m$)

Показатели	Больные (n = 26)	Здоровые (n = 22)
Латентный период компонента N2, мс, левое полушарие	227,62 ± 4,34	220,56 ± 4,98
Латентный период компонента N2, мс, правое полушарие	219,27 ± 4,95	216,42 ± 5,66
Латентный период компонента Р300, мс, левое полушарие	314,23 ± 6,91	304,97 ± 5,89
Латентный период компонента Р300, мс, правое полушарие	311,92 ± 6,75	303,13 ± 6,26
Амплитуда компонента Р300, мкВ, левое полушарие	5,41 ± 0,43*	11,17 ± 0,43
Амплитуда компонента Р300, мкВ, правое полушарие	5,82 ± 0,35*	11,63 ± 0,54

Примечание: достоверность различий показателей больных и здоровых испытуемых: * – $p < 0,005$.

многих исследованиях. Было обнаружено увеличение амплитуды пика P300, сочетавшееся с улучшением функции внимания, счета, логической памяти [12]. В ряде работ была показана тесная корреляционная зависимость между изменениями амплитудно-временных параметров P300 и выраженностью когнитивных нарушений: наиболее значительные изменения параметров P300 (увеличение ЛП и снижение амплитуды ответа) наблюдались у больных с выраженными когнитивными расстройствами [17].

Таким образом, можно считать, что уменьшение амплитуды волны P300 у обследованных нами больных свидетельствует о нарушении у них активного, направленного внимания и кратковременной памяти; это коррелирует с результатами нейропсихологического исследования, обнаружившего снижение избирательности, устойчивости, переключаемости внимания и нарушение памяти на слова и числа.

В клинко-психологическом плане факт снижения сенсорного внимания и памяти обычно расценивается как один из признаков астенизации психической деятельности. Снижение способности сосредоточения, то есть ослабление внимания, является одним из главных признаков астенического синдрома, самым распространенным в клинике невротических состояний [7]. Быстрая истощаемость и не проходящее чувство усталости у астенических больных проявляются в различных формах нарушения внимания, причем, в первую очередь, страдает произвольное внимание, требующее от больных длительной волевой регуляции деятельности.

В ряде исследований [4] показано, что астенические состояния сопровождаются резким ослаблением устойчивости и концентрации внимания. Это проявляется в неравномерном темпе выполнения деятельности, пропуске чисел в таблицах Шульте, увеличении числа ошибок при работе с корректурными таблицами Бурдона и таблицами Крепелина. При выполнении задания число ошибок либо нарастает к концу исследования, либо распределяется неравномерно в ходе опыта. Причем как качество деятельности, так и темп выполнения задания у больных значительно ниже, чем в контрольной группе здоровых испытуемых.

Выраженность расстройств внимания и памяти находится в прямой зависимости от выраженности астении. Частые жалобы больных с астеническим синдромом на нарушение памяти и внимания подтверждаются объективными данными, полученными с использованием блока компьютеризированных тестов [1, 8].

Результаты многочисленных исследований демонстрируют зависимость возникновения невротических и вегетативных расстройств от функциональной активности структур, входящих в лимбико-ретикулярную систему [2]. Основными структурами, принимающими участие в генерации эндогенного потенциала P300, считаются гиппокамп, медиальная височная доля, лобная и теменная области [18], а также подкорковые структуры, прежде всего неспецифические ядра таламуса и ретикулярной формации ствола мозга [13] (то есть структуры, лежащие в основе формирования эмоционально-мотивированного поведения, когнитивных функций и принимающие участие в патогенезе психовегетативных расстройств).

Таким образом, обнаруженное в ходе исследования изменение амплитудных параметров пика P300 может служить объективным нейрофизиологическим показателем нарушения когнитивной и эмоциональной сфер вследствие функциональной дезинтеграции лимбико-ретикулярных структур у пациентов с астеническим синдромом. Снижение амплитуды волны P300 происходит, скорее всего, вследствие недостаточности регулирующего влияния лимбико-ретикулярных структур на кору головного мозга. На дисфункцию этих структур указывает увеличение мощности тета-ритма, более выраженное в правом полушарии, что, вероятнее всего, отражает наличие отрицательного эмоционального фона вследствие высокого уровня тревоги и депрессии у больных с астено-невротическим синдромом. Наши данные согласуются с результатами исследования больных депрессией, где было обнаружено усиление активности правого полушария, наряду с высоким содержанием в ЭЭГ медленных волн, которые принято считать признаком снижения функционального состояния мозга [1]. Увеличенная тета-активность в височных отделах правого полушария была обнаружена ранее у больных с паническими расстройствами и трактовалась как дисфункция гипоталамо-септо-гиппокампальной системы [2].

В настоящее время в литературе нет однозначных трактовок функционального значения тета-ритма. В ряде работ зарегистрировано увеличение спектральной мощности тета-ритма в некоторых узких поддиапазонах частот, в частности, в верхнем поддиапазоне, при восприятии эмоционально-значимой информации [6]. Эти данные свидетельствуют, что рост мощности тета-ритма коррелирует с функциональной активацией мозговой деятельности. В то же время показана корреляция выраженности фонового тета-ритма с увеличением таламической метаболической активности [15], что говорит о связи тета-ритма с тормозными процессами. Показано также, что мощность тета-ритма возрастает в состоянии релаксации [5], а снижение мощности тета-ритма рассматривается как частично-специфическая реакция активации [9]. Эти данные позволяют говорить о том, что увеличение спектральной мощности тета-ритма может являться коррелятом понижения функциональной активности коры.

Итак, увеличение спектральной мощности тета-ритма оценивают и как коррелят активации, и как показатель торможения функциональной активности коры. Однако описанные в литературе случаи увеличения мощности тета-ритма при активации относятся только к данным, полученным в узких поддиапазонах, а увеличение мощности полного тета-ритма считается выражением тормозных процессов.

Учитывая клиническую картину заболевания, а также сниженную амплитуду пика P300, можно сделать вывод, что увеличение общей мощности тета-ритма, зарегистрированное нами у пациентов с астенией, является показателем снижения общего уровня функциональной активности мозга. В этом случае не обеспечивается активация коры, достаточная для оптимального протекания процесса переработки информации и поддержания адекватного уровня направленного внимания и кратковременной памяти.

Наряду с увеличением мощности тета-ритма у пациентов наблюдалось снижение мощности альфа-активности, более выраженное в правом полушарии. Ряд авторов рассматривают гиппокамп как структуру, оказывающую ингибиторные влияния на таламо-кортикальную систему [14].

таблица 4: Корреляции между уровнями тревоги, депрессии и психофизиологическими показателями когнитивных функций у больных с астенией

Показатели	Депрессия, баллы	Личностная тревога, баллы	Реактивная тревога, баллы
Тест Мюнстерберга, количество слов	-0,72	-0,65	-0,69
Таблицы Шульце, среднее время, с	0,74	0,62	0,63
Зрительная память на числа, количество запомненных чисел	-0,65	-0,52	-0,57
Память на слова, количество запомненных слов	-0,66	-0,56	-0,54
Амплитуда компонента Р300, мкВ, левое полушарие	-0,84	-0,73	-0,69
Амплитуда компонента Р300, мкВ, правое полушарие	-0,85	-0,75	-0,71

В соответствии с этим, обнаруженные в нашей работе изменения спектральных характеристик ЭЭГ в альфа- и тета-частотных диапазонах можно трактовать как отражение снижения активности таламо-кортикальной системы вследствие усиления модулирующих влияний септо-гиппокампальных структур.

Для лучшего понимания патогенеза когнитивных расстройств нами был проведен корреляционный анализ показателей когнитивных функций (оцениваемых с помощью нейропсихологических тестов на внимание и память, а также метода ВП Р300) и уровней тревоги и депрессии (табл. 4).

Результаты корреляционного анализа показали наличие статистически значимой ($p < 0,05$) связи между уровнями депрессии и тревоги с одной стороны и когнитивными показателями — с другой. Повышение уровней депрессии и тревоги коррелировало с ухудшением когнитивных показателей по данным нейропсихологических тестов и параметрам ВП Р300, таким как: снижение уровня направленного внимания, объема кратковременной памяти и уменьшение амплитуды Р300. Была обнаружена более тесная

связь показателей кратковременной памяти и направленного внимания с уровнем депрессии, нежели с уровнем тревоги. Более тесная связь когнитивных нарушений с депрессией согласуется с данными о нарушении когнитивных функций в структуре депрессии. Как известно, замедление процессов мышления является одним из характерных признаков большой депрессии. На сегодняшний день нейробиологические основы этих явлений не до конца ясны.

Анализ, проведенный в группе больных с астенией, позволил выделить два важных фактора. Первый — уровни личностной и реактивной тревожности, уровень алекситимии и амплитуда ВП Р300. При этом с ростом амплитуды Р300 уменьшаются уровни реактивной и личностной тревожности и уровень алекситимии. Второй фактор — показатели тестов, оценивающих кратковременную память на слова и числа и показатели вегетативной анкеты и анкеты астении. При этом с уменьшением показателей вегетативных расстройств и астении увеличивается число запоминаемых слов и чисел. Таким образом, у больных неврастенией показана взаимосвязь между амплитудными параметрами Р300 и уровнями тревожности, алекситимии, а также между показателями когнитивных функций и степенью вегетативных расстройств и астении.

Данные корреляционного анализа позволяют сделать вывод: снижение амплитуды ВП Р300, сочетающееся с нарушением направленного внимания и кратковременной памяти, может быть обусловлено наличием у больных повышенных уровней тревоги и депрессии и выраженных астено-вегетативных расстройств.

В целом, полученные результаты дают основание полагать, что дисфункция лимбико-ретикулярных структур мозга, лежащая в основе формирования психовегетативного синдрома, может быть важным нейрофизиологическим механизмом снижения внимания и памяти, а также нарушения адаптации у больных вегетативной дистонией с выраженным астеническим синдромом.

Работа выполнена при поддержке Российского гуманитарного научного фонда (грант № 09-06-00503а).

Список литературы

1. Боголепов Н.Н., Фокин В.Ф. Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия. М.: Научный мир, 2004.
2. Вейн А.М., Дюкова Г.М., Воробьева О.В., Данилов А.Б. Панические атаки. М.: Эйдос Медиа, 2004.
3. Гордеев С.А. Применение метода эндогенных связанных с событиями потенциалов мозга Р300 для исследования когнитивных функций в норме и клинической практике. Физиология человека 2007; 33: 121–133.
4. Гордеев С.А. Психофизиологическое исследование внимания при астено-невротических расстройствах. Межд. неврол. журн. 2007; 1: 78–82.
5. Горев А.С. Динамика ритмических составляющих ЭЭГ в условиях релаксации у школьников 9–10 лет с различной успешностью обучения. Физиология человека 1998; 24: 42–47.
6. Ильющенок И.Р. Различия частотных характеристик ЭЭГ при восприятии положительно-эмоциональных, отрицательно-эмоциональных и нейтральных слов. Журн. высш. нерв. деят. 1996; 46: 457–468.
7. Крейндлер А. Астенический невроз. Бухарест, 1963.
8. Наатенен Р. Внимание и функции мозга. М.: Изд-во МГУ, 1998.
9. Хомская Е.Д. Мозг и активация. М.: Изд-во МГУ, 1972.
10. Hanaoka A., Kikuchi M., Komuro R. et al. EEG coherence analysis in never-medicated patients with panic disorder. Clin. EEG Neurosci. 2005; 36: 42–48.
11. Hanatani T., Sumi N., Taguchi S. et al. Event-related potentials in panic disorder and generalized anxiety disorder. Psychiatry Clin. Neurosci. 2005; 59: 83–88.

12. Ivan A.B., Polich J. P300 and response time from a manual Stroop task. Clin. Neurophysiol. 1999; 110: 367–373.
13. Kropotov J.D., Ponomarev V.A. Subcortical neuronal correlates of component P300 in man. EEG Clin. Neurophysiol. 1991; 78: 40–49.
14. Lissak K., Grastyan E., Molnar L. et al. Significance of the hypothalamus and hippocampus in the higher nervous activity. Cesk. Fysiol. 1957; 6: 461–466.
15. Newton T.F., Leuchter A.F., Van Gorp W.G. et al. EEG power correlates with subcortical metabolic activity in AIDS. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 1997; 9: 574–578.
16. Pauli P., Amrhein C., Muhlberger A. et al. Electrocorical evidence for an early abnormal processing of panic-related words in panic disorder patients. Int. J. Psychophysiol. 2005; 57: 33–41.
17. Polich J., Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. Biol. Psychol. 1995; 41: 103–146.
18. Polich J., Squire L.R. P300 from amnesic patients with bilateral hippocampal lesion. EEG Clin. Neurophysiol. 1993; 86: 408–417.

Functional characteristics of the brain and cognitive functions in patients with autonomic dysfunction combined with clinically apparent asthenia

S.A. Gordeev, S.B. Shvarkov, G.V. Kovrov, S.I. Posokhov, N.A. Dyakonova

*Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences;
1st Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov;
Psychoneurological dispensary № 14 (Moscow)*

Key words: autonomic dysfunction, asthenia, limbic-reticular brain structures, EEG, auditory event-related potential P300

Twenty six patients with autonomic dysfunction combined with clinically apparent asthenia and 22 healthy control subjects were examined with the use of clinico-neurologic, psychometric, neuropsychological and neurophysiological methods of investigation. Electrophysiologically, compression spectral analysis of EEG and auditory event-related potentials P300 were used. The patients differed significantly from controls by the reduced attention selectivity, stability and switching, as well as by depression of short-term memory on words and digits. The patients group was also characterized by significantly lower P300 wave amplitude and spectral power of EEG alpha band in the occipital areas of both hemi-

spheres, in the posterior frontal, the central and the parietal areas of the right hemisphere, as well as by significantly higher spectral power of EEG theta band in the right frontal, the left parietal and the central areas of both hemispheres. One may conclude that changes of spontaneous and evoked electrical activity of the brain in patients with an asthenia reflect the decrease in general level of brain functional activity owing to abnormal adjusting influences of the limbic-reticular structures. In this case a sufficient flow of cortical activation, necessary for the optimal information processing and maintenance of an adequate level of the directed attention and short-term memory, can not be generated.

Контактный адрес: Гордеев Сергей Александрович — докт. мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории нейрокибернетики отдела исследований мозга НЦН РАМН. Москва 105064, пер. Обуха, д. 5. Тел.: +7 (495) 917-18-86; e-mail: gordeevSA58@mail.ru

С.Б. Шварков — докт. мед. наук, проф., рук. отдела вегетативной нервной системы НИЦ ПМГМУ им. И.М. Сеченова;

Г.В. Ковров — докт. мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отдела вегетативной нервной системы НИЦ ПМГМУ им. И.М. Сеченова;

С.И. Посохов — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела вегетативной нервной системы НИЦ ПМГМУ им. И.М. Сеченова;

Н.А. Дьяконова — канд. псих. наук, консультант-психолог Психоневрологического диспансера № 14 Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва)

Модуляторы эндогенной каннабиноидной системы как нейропротекторы

Е.Е. Генрихс, М.Ю. Бобров, Е.Л. Андрианова, Н.М. Грецкая, А.А. Лыжин, А.В. Блаженова, Л.Е. Фрумкина,
В.В. Безуглов, Л.Г. Хаспеков

Научный центр неврологии РАМН;

Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемакина и Ю.А. Овчинникова РАН (Москва)

Исследовано защитное действие эндоканнабиноида N-арахидоноилдофамина (АДА) в модели апоптоза, индуцированного в культивируемых нейронах мозжечка крысы путем снижения концентрации ионов калия в питательной среде. Показано, что АДА оказывает дозозависимый нейропротекторный эффект. Максимальная выживаемость нейронов, определяемая с помощью МТТ-теста, наблюдалась при концентрации АДА 10 мкМ и составляла 65%. Проведена оценка эффективности использования АДА совместно с ингибитором гидролазы амидов жирных кислот N-эйкозапентаеноилсеротонином (ЭС). Сочетание АДА в субмаксимальной концентрации (5 мкМ) с ЭС (10 мкМ) значительно усиливало защитный эффект, повышая показатель выживаемости нейронов до 78%. Полученные данные свидетельствуют, что применение АДА совместно с ингибитором фермента его метаболизма позволяет снизить концентрацию нейропротектора, что, наряду с усилением защитного эффекта АДА, способствует уменьшению его возможного побочного действия. Таким образом, сочетанное применение модуляторов эндоканнабиноидной системы — агонистов каннабиноидных рецепторов и ингибиторов метаболизма каннабиноидов — представляется эффективным для защиты нервных клеток от апоптоза.

Ключевые слова: нейропротекция, эндоканнабиноиды, N-арахидоноилдофамин, анандамид, гидролаза амидов жирных кислот, апоптоз, клетки-зерна мозжечка

Новая группа ацилдофаминов — N-ацилдофамины — была обнаружена в нервной ткани животных сравнительно недавно [17, 12, 13]. Среди этих соединений наиболее активно изучается N-арахидоноилдофамин (АДА). К настоящему времени показано, что АДА является лигандом каннабиноидного рецептора 1-го типа [8], а также ванилоидного рецептора 1-го типа [17], в связи с чем АДА считают компонентом эндоканнабиноидной системы.

Основными функциональными звеньями эндогенной каннабиноидной системы (ЭКС), играющей важную физиологическую роль в регуляции работы головного мозга, являются каннабиноидные рецепторы (КР), их эндогенные лиганды, или эндоканнабиноиды, и внутриклеточные ферменты, участвующие в синтезе и утилизации эндоканнабиноидов [5]. К настоящему времени клонированы два типа — КР—КР1 и КР2, которые присутствуют во многих структурах нервной системы [18], а также в других тканях, например, на клетках иммунной системы [19]. Эндоканнабиноиды (ЭК) представляют собой амидные и эфирные производные арахидоновой и ряда других жирных кислот. Наиболее изучаемыми ЭК являются N-арахидоноилэтаноламин (анандамид), 2-арахидоноилглицерин, N-арахидоноилглицин и N-арахидоноилдофамин (рис. 1).

Важным свойством ЭКС является регуляция синаптической передачи. Эндоканнабиноиды, синтезируемые постсинаптическим нейроном в ответ на афферентную стимуляцию, высвобождаются из него и взаимодействуют с КР, локализованными на аксонных терминалях пресинаптического нейрона, что приводит к торможению выброса нейромедиатора. Это свойство ЭКС может иметь большое значение для восстановления нормальной работы

центральных синапсов и поддержания жизнеспособности нейронов в условиях патологии, связанной с нарушениями регуляции их нейромедиаторной функции [5].

Нейропротекторное действие анандамида и 2-АГ при моделировании различных форм патологии головного мозга было продемонстрировано рядом авторов [10, 20, 21, 22]. Однако защитный эффект АДА практически не изучался. В данной работе проводилась оценка защитного действия АДА в модели нейронального апоптоза, индуцированного в культуре нейронов мозжечка крысы путем снижения содержания ионов калия в инкубационной среде (K⁺-депривация).

Серьезным затруднением в реализации защитного действия ЭК является их относительно быстрый гидролиз в клетках и тканях [23]. Поэтому мы предположили, что при-

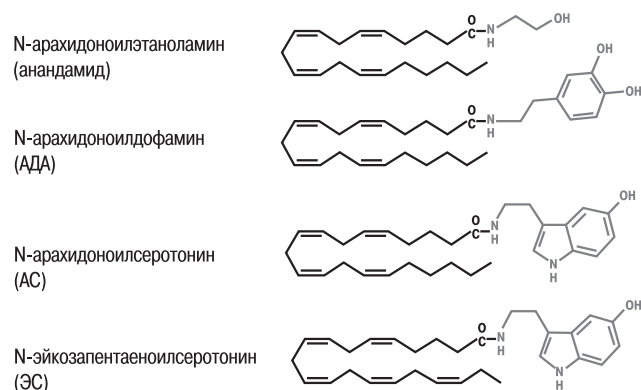


рис. 1: Структуры активных соединений, использованных в данной работе

менение ингибиторов гидролиза ЭК даст возможность усилить нейропротекторное действие и, возможно, снизить их эффективную концентрацию. Ранее нами было показано, что N-арахидоноилсеротонин (АС) является ингибитором основного фермента метаболизма ЭК — гидролазы амидов жирных кислот (ГАЖК) [9]. В данной работе были синтезированы аналоги АС и проверены их ингибиторные свойства. Также на модели нейронального апоптоза были исследованы защитные свойства двухкомпонентных систем, в которых первым компонентом является АДА, а вторым — ингибитор ГАЖК.

Материалы и методы

Реактивы. N-арахидоноилэтаноламин (анандамид), амиды жирных кислот с дофамином и серотонином были синтезированы и охарактеризованы по методикам, описанным авторами ранее [1, 7]. Были синтезированы амиды арахидоновой (C20:4, ω6) кислоты с дофамином, серотонином, триптамином, бромтриптамином и метокситриптамином. Также были получены амиды эйкозапентаеновой (C20:5, ω3), линоленовой (C18:3, ω6), нонановой (C9) кислот с серотонином.

Меченый тритием по этаноламину N-арахидоноилэтаноламин был синтезирован в Институте молекулярной генетики РАН. Удельная радиоактивность [3H]-анандамида составила 20 Ки/ммоль.

Среды и добавки для культивирования клеток (среда Игла, сыворотка новорожденных телят (FBS), глутамин, смесь пенициллина и стрептомицина, раствор трипсина, раствор Версена, раствор HEPES, таблетки фосфатно-солевого буфера (PBS), МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий-бромид) были приобретены в фирме «ПанЭко» (Россия).

Получение мембранного препарата из мозга крысы. Все процедуры проводили при температуре +4° С. Головной мозг крысы измельчали и гомогенизировали в десятикратном объеме буфера (Tris 50 мМ, рН 7,4). Для получения мембранной фракции гомогенат центрифугировали 10 мин при 1000 g, надосадочную жидкость отбирали и центрифугировали 25 мин при 12 000 g. Супернатант удаляли, осадок растворяли в буфере, делили на порции и замораживали в жидком азоте. Содержание белка в мембранном препарате определяли по методу Лоури.

Гидролиз анандамида. Во всех экспериментах раствор мембран в буфере Tris-HCl (50 мМ, рН 7,4) предварительно инкубировали при 37° С в течение 5 мин. Растворы субстрата и ингибиторов в этаноле вносили таким образом, чтобы конечная концентрация этанола составила 5%. Спиртовой раствор субстрата готовили в виде смеси радиоактивного и немеченного анандамида в соотношении 1 : 10. После внесения веществ в препарат мембран смесь перемешивали и инкубировали при 37° С. Через определенные промежутки времени отбирали аликвоты (50–100 мкл). Реакцию останавливали на льду добавлением равного объема суспензии активированного угля в 0,5 М-соляной кислоте (1 : 5), оставляли на 25 мин при комнатной температуре при постоянном перемешивании, далее центрифугировали 5 мин при 1800 g. Порцию надосадка отбирали, радиоактивность измеряли с помощью сцинтилляционного счета. В качестве контроля использовали раствор, не содержащий мембран.

Для определения временной зависимости гидролиза время инкубации устанавливали 60–90 мин. Для определения зависимости скорости гидролиза от концентрации белка в препарате применяли реакционную смесь, содержащую 5–200 мкг/мл белка (восемь концентраций) и 2 мкМ [3H]-анандамида, время инкубации — 30 мин. Для определения зависимости скорости гидролиза от концентрации субстрата использовали реакционную смесь, содержащую 40 мкг/мл белка и 0,78–25 мкМ анандамида. Время инкубации — 30 мин.

Для определения константы Михаэлиса и максимальной скорости гидролиза использовали построения в линеаризации Корниш–Боуден.

Для определения констант ингибирования для каждого соединения использовали четыре двукратных разведения субстрата и потенциального ингибитора. Инкубационная смесь (100 мкл) содержала 40 мкг/мл белка, анандамид (0,75–7 мкМ) и тестируемые соединения в диапазоне концентраций 0,5–50 мкМ. Инкубировали 5 мин, отбирали порцию 50 мкл останавливали реакцию на льду добавлением суспензии активированного угля. После центрифугирования определяли радиоактивность методом сцинтилляционного счета.

Культивирование клеток мозжечка. Для культивирования клеток по описанной ранее методике [6] использовали мозжечок семи- и восьмидневных крыс. После механической и ферментативной диссоциации ткани мозжечка получали клеточную суспензию в среде Игла. Среда содержала 25 мМ KCl, 2 мМ глутамин, 10% инактивированной нагреванием FBS. Клетки вносили в 24-луночный планшет по 500 мкл суспензии на лунку из расчета $2,5 \times 10^5$ клеток на 1 см². Дно лунок предварительно покрывали 0,05-процентным раствором полиэтиленмина. Культивирование проводили при 35° С в воздушной атмосфере с содержанием CO₂ 5%. Культуры нейронов использовали на седьмой-восьмой день инкубации.

Исследование выживаемости нейронов. Нейрональный апоптоз индуцировали снижением содержания K⁺ в инкубационной среде [14]. Для этого исходную среду культивирования отбирали из лунок, оставляя в каждой по 200 мкл. Отобранную среду разбавляли стандартной средой Игла, содержащей 5 мМ K⁺, без сыворотки. Полученная инкубационная среда (ИС) содержала 9 мМ K⁺ и 2% сыворотки и использовалась для приготовления растворов исследуемых соединений. Исходные растворы (250×) разных концентраций соединений готовили разведением в этаноле. Конечные растворы готовили добавлением одинаковых объемов исходных растворов к одинаковым объемам ИС. Для контролей использовали ИС с содержанием K⁺ 9 мМ или 25 мМ, а вместо соединений добавляли соответствующие объемы этанола. Таким образом, содержание растворителя оставалось одинаковым во всех ИС.

Далее оставшуюся в лунках среду культивации удаляли и добавляли контрольные ИС и растворы соединений. Клетки культивировали в CO₂-инкубаторе при стандартных условиях в течение 18 часов.

Анализ выживаемости проводили при помощи МТТ-теста. Для этого ИС отбирали, вносили в лунки раствор МТТ (0,45 мг/мл) в фосфатно-солевом буфере и инкубировали 30–40 мин. Затем раствор МТТ удаляли и добавляли в лунки ДМСО. После растворения образовавшегося

ся из МТТ формазана измеряли оптическую плотность при длине волны 570 и 620 нм. Относительную оптическую плотность (A) вычисляли по формуле $A_{570}-A_{620}$. Расчет относительной жизнеспособности производили по формуле

$$\frac{A_x - A_k}{A_{k+} - A_k} \times 100\%$$

где:

A_x — относительная оптическая плотность в лунках с веществами;

A_{k+} и A_k — в контрольных лунках с содержанием K^+ в среде 25 мМ и 9 мМ, соответственно.

В указанных условиях эксперимента при понижении концентрации ионов калия в негативном контроле ($K^+ - 9$ мМ) в среднем наблюдалось выживание 50% клеток, по сравнению с положительным контролем ($K^+ - 25$ мМ).

Статистический анализ. При анализе полученных результатов использовали описательные методы статистики (определение средних значений и стандартного отклонения). Достоверность различий оценивали с помощью t-теста Стьюдента или однофакторного дисперсионного анализа с применением апостериорных тестов. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Ингибиторы ГАЖК. Ингибиторные свойства синтезированных соединений изучали в препарате мембран головного мозга крысы. Были определены параметры гидролиза анандамида в используемой тест-системе. Зависимость скорости гидролиза от концентрации субстрата оставалась линейной в диапазоне концентраций 1–5 мкМ при концентрации белка в препарате 20–50 мкг/мл. Начальную скорость гидролиза определяли в течение первых 10–15 мин инкубации. Кажущаяся константа Михаэлиса (K_m) в данных условиях составила $3,86 \pm 0,84$ мкМ, что согласуется с данными других исследований [16].

Ранее было установлено, что N-арахидоноил-5-гидрокситриптамиин (N-арахидоноилсеротонин, АС), является селективным ингибитором ГАЖК [9, 15]. В данной работе были синтезированы аналоги АС с отличиями в ацильной части молекулы, а также с модификациями в структуре серотонина. Анализ ингибирования гидролиза анандамида N-арахидоноилсеротонином и его аналогами показал, что все тестируемые соединения тормозят гидролиз анандамида в концентрациях до 50 мкМ. Наиболее активным соединением по сравнению с АС оказался N-эйкозапентаеноилсеротонин (ЭС). Аналоги с линоленовой и нонановой кислотами оказались заметно менее активными (табл. 1).

Замена 5-гидрокситриптамина на триптамин приводила к снижению ингибиторной активности в 1,4 раза, метилирование гидроксигруппы практически не влияло на ингибирование. Бромирование триптамина по пятому положению приводило к ослаблению ингибирования в 7,5 раз. Интересно, что арахидоноил триптофан не ингибировал гидролиз анандамида. Поэтому для дальнейших исследований был выбран ЭС как наиболее эффективный ингибитор ГАЖК.

таблица 1: Влияние аналогов арахидоноил-5-гидрокситриптамина на гидролиз анандамида

Соединение	EC ₅₀ , мкМ	Ki
N-арахидоноилсеротонин (АС)	5,2	3,4 ± 0,4
N-эйкозапентаеноилсеротонин (ЭС)	1	1,9 ± 0,1
N-линоленоилсеротонин	7,5	10,5
N-нонаоилсеротонин	39	
N-арахидоилтриптамиин	7,5	4,6 ± 0,1
N-арахидоноилбромтриптамиин	50	
N-арахидоноилметокситриптамиин	6,0	3,7 ± 0,2

Защитное действие нейрוליпинов. В предварительных экспериментах было показано, что АДА (10 мкМ) не оказывал токсического действия на нейроны в нормальных условиях. Ингибиторы ГАЖК (АС и ЭС) в концентрации 10 мкМ также не оказывали токсического действия в нормальных условиях и не проявляли самостоятельного защитного эффекта в условиях K^+ -депривации (данные не приведены).

Было установлено, что АДА оказывает дозозависимое защитное действие в диапазоне концентраций до 0,1–10 мкМ (рис. 2). Максимальный защитный эффект наблюдался при концентрации АДА 10 мкМ и составил 65% выживших нейронов.

Первичная оценка эффективности комбинации АДА с ингибитором гидролиза показала, что введение ЭС (10 мкМ) в качестве второго компонента достоверно усиливает защитные свойства АДА, взятого в субмаксимальной концентрации 5 мкМ. Использование АС (10 мкМ) в качестве второго компонента комплекса не приводило к выраженному усиле-

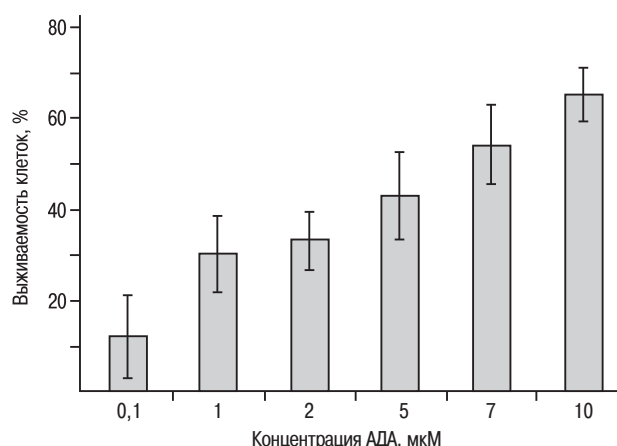


рис. 2: Защитное действие N-арахидоноилдофамина (АДА) в модели нейронального апоптоза, вызванного снижением концентрации ионов калия в среде инкубации. АДА достоверно защищает нейроны при увеличении концентрации ($p < 0,05$, однофакторный дисперсионный анализ)

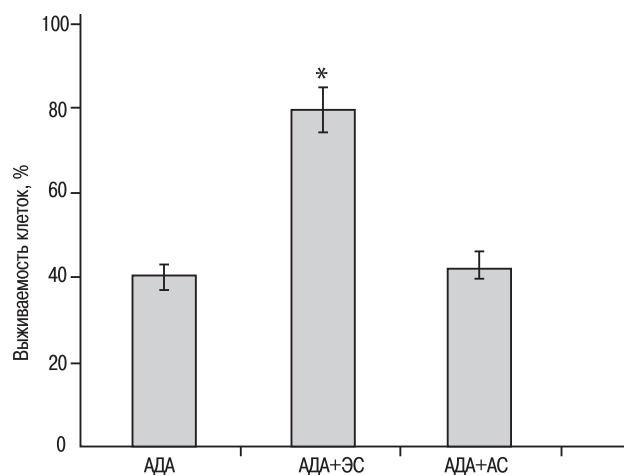


рис. 3: Влияние ингибиторов ГАЖК на защитный эффект N-арахидоноилдофамина в модели нейронального апоптоза. АДА – N-арахидоноилдофамин (5 мкМ), ЭС – N-эйкозапентаеноилсеротонин (10 мкМ), АС – N-арахидоноилсеротонин (10 мкМ).

Примечание: * – $p < 0,01$, t-тест Стьюдента при сравнении групп АДА и АДА+ЭС.

нию защитного эффекта, что, возможно, связано с меньшей активностью АС в отношении ГАЖК (рис. 3).

Далее была проведена оценка зависимости защитного действия АДА (5 мкМ) от концентрации ЭС. Заметное повышение жизнеспособности нейронов (на 28%) наблюдалось для комбинации АДА с 5 мкМ ЭС. Максимальное нейропротекторное действие для комплекса АДА+ЭС составило 78% и регистрировалось при концентрации ЭС 10 мкМ (рис. 4).

Таким образом, использование субмаксимальной концентрации АДА (5 мкМ) в сочетании с ЭС (10 мкМ) приводит к значительному усилению защитного эффекта. Значения выживаемости для данной комбинации превышают подобные значения для АДА в концентрации 10 мкМ. Важно отметить, что ЭС не оказывает собственного защитного действия и не токсичен в нормальных условиях в концентрации (10 мкМ), использованной в данной работе. Можно заключить, что данная комбинация нейрوليписов позволяет снизить концентрацию нейропротектора и уменьшить возможные побочные эффекты без снижения его эффективности.

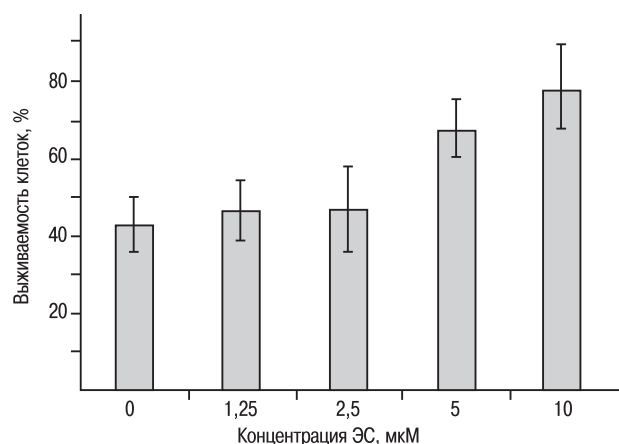


рис. 4: Зависимость защитного эффекта N-арахидоноилдофамина (АДА, 5 мкМ) от концентрации N-эйкозапентаеноилсеротонина (ЭС)

Ранее нами было показано, что N-ацилдофамины являются антиоксидантами и защищают нейроны в условиях окислительного стресса *in vitro* [2, 11]. В работе по изучению влияния N-ацилдофаминов на мозговую микроциркуляцию было установлено, что они способны усиливать локальный кровоток в тканях головного мозга крыс, а также оказывают антиагрегационное действие [3]. Кроме того, N-ацилсеротонины, помимо их ингибиторных свойств в отношении ГАЖК, способны эффективно блокировать агрегацию тромбоцитов человека, стимулированную арахидоновой кислотой, АДФ и адреналином [4]. Приведенные данные публикаций указывают на то, что нейрوليписы могут выступать как нейропротекторы на разных этапах развития ишемических повреждений головного мозга.

Таким образом, совместное применение модуляторов каннабиноидной системы — агонистов рецепторов и ингибиторов ферментов метаболизма этих агонистов — представляется эффективным для защиты нервных клеток. Результаты работы могут послужить экспериментальным обоснованием возможности практического применения исследованных соединений в целях фармакологической коррекции повреждений нейронов головного мозга в патологических условиях, таких как ишемический инсульт.

Список литературы

1. Безуглов В.В., Грецкая Н.М., Блаженева А.В. и др. Арахидоноламинокислоты и арахидоноилпептиды: синтез и свойства. *Биоорг. химия* 2006; 32: 258–267.
2. Бобров М.Ю., Лыжин А.А., Андрианова Е.Л. и др. Антиоксидантные и нейропротекторные свойства N-докозагексаеноилдофамина. *Бюл. эксп. биол. мед.* 2006; 142: 406–408.
3. Васильева Т.М., Петрухина Г.Н., Макаров В.А. и др. Влияние дофаминамидов полиненасыщенных жирных кислот на свертывающую систему крови и мозговое кровообращение. *Эксп. клин. фармакол.* 2002; 65: 41–45.

4. Васильева Т.М., Петрухина Г.Н., Макаров В.А. и др. Действие ряда синтетических амидов арахидоновой и эйкозапентаеновой кислот на тромбоцитарную агрегацию. *Пробл. гематологии и переливания крови* 2005; 2: 15–21.
5. Хаспекоев Л. Г., Бобров М. Ю. Эндогенная каннабиноидная система и ее защитная роль при ишемическом и цитотоксическом повреждении нейронов головного мозга. *Нейрохимия* 2006; 23: 85–105.
6. Andreeva N., Khodorov B., Stelmashook E. et al. Inhibition of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange enhances delayed neuronal death elicited by glu-

tamate in cerebellar granule cell cultures. *Brain Res.* 1991; 548: 322–325.

7. Bezuglov V., Bobrov M., Gretskeya N. *et al.* Synthesis and biological evaluation of novel amides of polyunsaturated fatty acids with dopamine. *Bioorgan. Med. Chem. Lett.* 2001; 11: 447–449.

8. Bisogno T., Melck D., Bobrov M.Yu. *et al.* N-acyl-dopamines: novel synthetic CB(1) cannabinoid-receptor ligands and inhibitors of anandamide inactivation with cannabimimetic activity in vitro and in vivo. *Biochem. J.* 2000; 351: 817–824.

9. Bisogno T., Melck D., De Petrocellis L. Arachidonoylserotonin and other novel inhibitors of fatty acid amide hydrolase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 248: 515–522.

10. Bobrov M., Gretskeya N., Payet O. *et al.* Different pharmacological profile of two closely related endocannabinoid ester analogs. *Life Sci.* 2005; 77: 1425–1440.

11. Bobrov M.Y., Lizhin A.A., Andrianova E.L. *et al.* Antioxidant and neuroprotective properties of N-arachidonoyldopamine. *Neurosci. Lett.* 2008; 431: 6–11.

12. Chu C.J., Huang S.M., De Petrocellis L. *et al.* N-oleoyldopamine, a novel endogenous capsaicin-like lipid that produces hyperalgesia. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 13633–13639.

13. De Petrocellis L., Chu C.J., Moriello A.S. *et al.* Actions of two naturally occurring saturated N-acyldopamines on transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channels. *Br. J. Pharmacol.* 2004; 143: 251–256.

14. D'Mello S.R., Galli C., Ciotti T. Induction of apoptosis in cerebellar granule neurons by low potassium: inhibition of death by insulin-like growth factor I and cAMP. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993; 90: 10989–10993.

15. Fowler C.J., Tiger G., Lyppez-Rodriguez M.L. *et al.* Inhibition of fatty acid amidohydrolase, the enzyme responsible for the metabolism of the endocannabinoid anandamide, by analogues of arachidonoyl-serotonin. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2003; 18: 225–231.

16. Hillard C.J., Wilkison D.M., Edgemond W.S. *et al.* Characterization of the kinetics and distribution of N-arachidonylethanolamine (anandamide) hydrolysis by rat brain. *Biochim. Biophys. Acta.* 1995; 1257: 249–256.

17. Huang S.M., Bisogno T., Trevisani M. *et al.* An endogenous capsaicin-like substance with high potency at recombinant and native vanilloid VR1 receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002; 99: 8400–8405.

18. Mackie K. Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2005; 168: 299–326.

19. Pandey R., Mousawy K., Nagarkatti M. *et al.* Endocannabinoids and immune regulation. *Pharmacol. Res.* 2009; 60: 85–92.

20. Panikashvili D., Simeonidou C., Ben-Shabat S. *et al.* An endogenous cannabinoid (2-AG) is neuroprotective after brain injury. *Nature* 2001; 413: 527–531.

21. Schomacher M., Möller H.D., Sommer C. *et al.* Endocannabinoids mediate neuroprotection after transient focal cerebral ischemia. *Brain Res.* 2008; 1240: 213–220.

22. Sinor A.D., Irvin S.M., Greenberg D.A. Endocannabinoids protect cerebral cortical neurons from in vitro ischemia in rats. *Neurosci. Lett.* 2000; 278: 157–160.

23. Yates M.L., Barker E.L. Inactivation and biotransformation of the endogenous cannabinoids anandamide and 2-arachidonoylglycerol. *Mol. Pharmacol.* 2009; 76: 11–17.

Modulators of endogenous cannabinoid system as neuroprotectors

E.E. Genrikhs, M.Yu. Bobrov, E.L. Andrianova, N.M. Gretskeya, A.A. Lyzhin, A.V. Blazhenova, L.E. Frumkina,
V.V. Bezuglov, L.G. Khaspekov

*Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences;
Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry;
Russian Academy of Sciences (Moscow)*

Key words: neuroprotection, endocannabinoids, N-arachidonoyldopamine, anandamide, fatty acid amide hydrolase, apoptosis, cerebellar granule neurons

The neuroprotective action of endocannabinoid N-arachidonoyldopamine (AA-DA) in the model of apoptosis induced in cultured rat cerebellar granule neurons by K⁺ deprivation was investigated. The efficacy of simultaneous application of AA-DA with fatty acid amide hydrolase inhibitor N-eicosapentaenoyldopamine (EPA-5HT) was also evaluated. It was shown that AA-DA dose-dependently protects neurons, with maximal effect of 65% survived cells observed at concentration 10 μM. The use of submaximal concentration (5 μM) of AA-DA in combination with EPA-5HT (10 μM) led to significant

enhancement of neuroprotection. The value of cell survival for the combination exceeded such values for AA-DA alone in concentration of 5 and 10 μM, increasing the neuronal survival up to 78%. It may be concluded that such combination allows to reduce efficient concentration of neuroprotector and to diminish its possible side effects. Thus, the simultaneous application of endocannabinoid system modulators such as cannabinoid receptor agonists and inhibitors of endocannabinoid hydrolysis appears to be effective approach for neural cells protection.

Контактный адрес: Бобров Михаил Юрьевич — канд. хим. наук, ст. науч. сотр. лаборатории оксипинов НИИ биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН. Москва 117997, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10. Тел.: +7 (495) 330-65-92, факс: +7 (495) 335-71-03; e-mail: mbobr@mail.ru.

Е.Е. Генрихс — мл. науч. сотр. лаборатории экспериментальной нейрцитологии отдела исследований мозга НЦН РАМН;

Е.Л. Андрианова — канд. хим. наук, науч. сотр. лаборатории экспериментальной нейрцитологии отдела исследований мозга НЦН РАМН;

Н.М. Грекая — канд. хим. наук, ст. науч. сотр. лаборатории оксипинов НИИ биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН;

А.А. Лыжин — канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории экспериментальной нейрцитологии отдела исследований мозга НЦН РАМН;

А.В. Блаженова — асп. лаборатории оксипинов НИИ биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН;

Л.Е. Фрумкина — канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории ультраструктуры и цитохимии мозга отдела исследований мозга НЦН РАМН;

В.В. Безуглов — докт. хим. наук, зав. лабораторией оксипинов НИИ биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН;

Л.Г. Хаспеков — докт. биол. наук, зав. лабораторией экспериментальной нейрцитологии отдела исследований мозга НЦН РАМН (Москва)

Возможности транскраниальной сонографии в диагностике экстрапирамидных заболеваний

Е.Ю. Федотова, А.О. Четкин, С.Н. Иллариошкин

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Ключевые слова: экстрапирамидные заболевания, транскраниальная сонография, гиперэхогенность структур мозга, черная субстанция, лентиккулярное ядро

Блезнь Паркинсона (БП) является вторым по частоте нейродегенеративным заболеванием человека, которое встречается с частотой 150–250 случаев на 100 тыс. населения, или в 2–4% среди лиц старше 65 лет. Согласно данным ВОЗ, общее число больных болезнью Паркинсона в мире составляет около 3,7 млн., ежегодно регистрируется свыше 300 тыс. новых случаев болезни [4, 27, 58]. Предполагается, что в ближайшие 25 лет число людей, страдающих БП, может удвоиться и привести к значительному увеличению экономических затрат национальных систем здравоохранения и семей пациентов. Это ставит БП в разряд не только медицинских, но и социально-экономических проблем [58].

Сложность дифференциальной диагностики БП (особенно в дебюте болезни), а также необходимость диагностики доклинических стадий требуют поиска информативных инструментальных методов исследования. В последние годы в этой связи все больше внимания уделяется ультразвуковому исследованию (УЗ) структур головного мозга — транскраниальной сонографии (ТКС).

В 1995 г. G. Becker et al. было опубликовано первое описание применения ТКС у пациентов с БП [6]. В работе был выявлен характерный для БП феномен — гиперэхогенность черной субстанции (ГЧС). Это сообщение поначалу встретило значительный скептицизм в научном обществе, так как метод считается достаточно субъективным и, кроме того, на тот момент другие нейровизуализационные методы не находили каких-либо применений при БП [2, 5, 12]. Однако практика последнего десятилетия не только показала, что феномен ГЧС является основным, наиболее надежным и воспроизводимым, УЗ-биомаркером БП на всех стадиях заболевания, но и убедительно продемонстрировала расширение сферы диагностического применения ТКС при других экстрапирамидных расстройствах, что помогло раскрыть новые аспекты их патогенеза [5, 10, 12, 50].

Физические принципы ТКС, основанные на отражении УЗ-волн от неоднородных структур, обладающих различным акустическим сопротивлением (В-режим), позволяют выявлять характерные изменения черной субстанции, шва мозга, базальных ганглиев, ядер мозжечка, которые невозможно определить иными нейровизуализационными методами с другими физическими принципами получения изображения [5, 12, 37].

Преимуществами метода ТКС являются неинвазивность, широкая доступность в клинической практике, короткое время и относительно невысокая стоимость исследования, возможность проведения неограниченного количества исследований без риска для здоровья пациента. Кроме того, ТКС не зависит от двигательной активности пациентов, что особенно важно для больных с экстрапирамидными расстройствами и с гиперкинетической активностью [12, 50]. В связи с этим ТКС представляется перспективным инструментальным методом для скрининга и рутинной диагностики заболеваний.

Однако методика имеет определенные ограничения, основным из которых является зависимость от качества височного УЗ-окна: у некоторых обследуемых по причине ограничения проникновения УЗ-лучей через костный барьер получаемые изображения не позволяют с уверенностью оценить структуры головного мозга. Так у 5–10% людей европеоидной расы невозможна оценка структур среднего мозга, а в 10–20% — базальных ганглиев; у людей азиатского происхождения акустическое окно отсутствует в 15–60% случаев [12, 50]. Факторами, ассоциированными с отсутствием височных ультразвуковых окон, являются пожилой возраст и женский пол, что, возможно, связано с процессами гиперостоза и остеопороза, изменяющими акустическую характеристику костей черепа [3].

Качество получаемых изображений также напрямую зависит от класса УЗ-прибора. Для детальной визуализации меньших структур головного мозга необходимы системы последнего поколения (экспертного класса), позволяющие получать серошкальные изображения высокого разрешения. Кроме того, методика проведения ТКС и интерпретация результатов зависят от квалификации специалиста, проводящего исследование [11, 12, 50].

Методика ТКС

Для качественной и количественной оценки структур головного мозга используется В-режим. В некоторых случаях для улучшения контрастности, разрешения изображения и сокращения время поиска исследуемых структур используется режим второй тканевой гармоники (с подавлением основного эхосигнала и усилением амплитуды второго отраженного эхосигнала). Однако идентифицированные структуры оцениваются только в В-режиме [37].

Исследование выполняется через транстемпоральный доступ при расположении датчика в преаурикулярной области. Структуры ствола мозга, базальные ганглии и желудочки визуализируются в трех стандартизированных плоскостях сканирования. Для этих плоскостей разработаны четкие УЗ-ориентир и определены углы наклона датчика (рис. 1–3). Для визуализации структур мозга используется

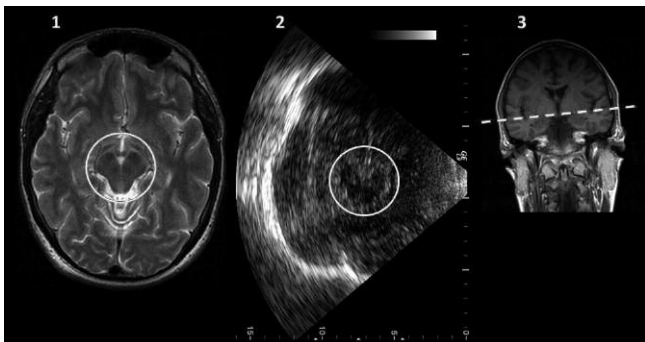


рис. 1: Плоскость сканирования на уровне среднего мозга:

1 – МРТ-снимок (аксиальная проекция); 2 – В-режим при ТКС в аналогичной плоскости и области исследования; 3 – МРТ-снимок (фронтальная проекция). Кругом отмечена область среднего мозга – ножки мозга визуализируются в виде характерной «бабочки». Пунктирной линией показана плоскость УЗ-сканирования

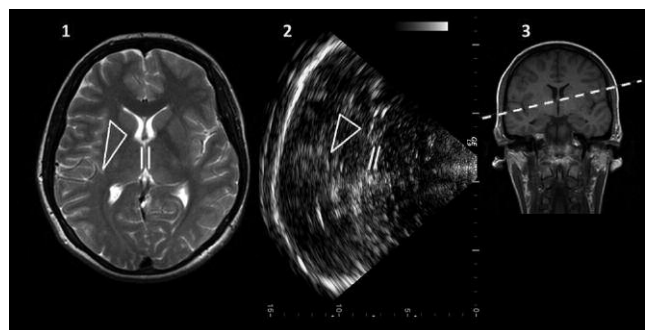


рис. 2: Уровень плоскости сканирования на уровне таламуса:

1 – МРТ-снимок (аксиальная проекция); 2 – В-режим при ТКС в аналогичной плоскости и области исследования; 3 – МРТ-снимок (фронтальная проекция). Треугольником выделена область визуализации лентикулярного ядра, параллельными линиями показан III желудочек. Пунктирной линией показана плоскость УЗ-сканирования

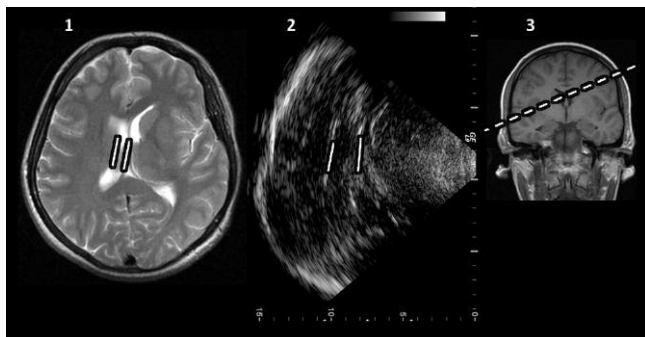


рис. 3: Уровень плоскости сканирования на уровне центральной части бокового желудочка:

1 – МРТ-снимок (аксиальная проекция); 2 – В-режим при ТКС в аналогичной плоскости и области исследования; 3 – МРТ-снимок (фронтальная проекция). Параллельными линиями показана центральная часть контралатерального бокового желудочка. Пунктирной линией показана плоскость УЗ-сканирования

фазируемый датчик с частотой 2,5 МГц. Устанавливается глубина 140–160 мм, динамический диапазон 45–50 dB. Яркость и контрастность выставляются индивидуально для каждого конкретного случая [5, 11, 12, 50].

Обследование обычно начинают с аксиальной плоскости, параллельной орбитомеатальной линии (линия от наружного края глаза до наружного слухового отверстия). В этой плоскости средний мозг визуализируется в виде «бабочки», окруженной эхогенными базальными цистернами. В плоскости сканирования среднего мозга оцениваются ипсилатеральная область черной субстанции, красное ядро и шов мозга (рис. 1). Особенно тщательно должна быть исследована область черной субстанции в проекции ножек среднего мозга на предмет гиперэхогенности, которая может быть представлена в виде пятна или полосы. Черная субстанция обычно имеет низкую эхогенность и не отличается по УЗ-параметрам от окружающего ее вещества мозга. На настоящий момент считается, что количественная оценка площади ГЧС предпочтительней, нежели качественная оценка интенсивности эхосигнала, так как последняя зависит от ряда изменяемых параметров [5, 11, 12, 50]. При выявлении ГЧС эту область обводят курсором вручную, при этом площадь рассчитывается автоматически. Для более точной оценки площади рекомендуется увеличение исходного изображения в два-три раза (рис. 4).

Для единообразия использования терминов в разработанных рекомендациях дано определение понятия *гиперэхогенности*. Структура описывается как гиперэхогенная в случае, если интенсивность УЗ-сигнала превышает таковую от окружающих областей. Термин «гиперэхогенность» применяется также, когда измеренная площадь гиперэхогенной структуры превышает нормальные значения, полученные в популяционных исследованиях [11, 12, 50].

По значению площади черной субстанции в большинстве исследований принято бинарное деление ее гиперэхогенности с пороговым значением 20 мм²: эхогенность черной субстанции считается повышенной, если площадь ее гиперэхогенного сигнала превышает 20 мм² [5, 17, 34, 48]. Иногда выделяют три категории: нормальная гиперэхогенность (при значениях меньше 20 мм²), значительная гиперэхогенность (при значениях равных или превышающих 25 мм²) и средняя гиперэхогенность (при значениях от 20 до 25 мм²) [48, 50, 57].

При сканировании в плоскости среднего мозга необходимо помнить об артефактах, которые не должны быть включены в область измерения. К их числу относят пенетрирующие артерии, имеющие гиперэхогенный сигнал, а также реверберации эха от базальных цистерн, окружающих средний мозг [11, 12, 50].

Красные ядра обычно визуализируются в виде небольших белых округлых структур, расположенных около средней линии среднего мозга, дорзальнее черной субстанции, и сравнимых по эхогенности с базальными цистернами. В редких случаях бывает сложно разграничить черную субстанцию и красные ядра. Полуколичественной оценки эхогенности красных ядер не разработано, и до настоящего времени гипоехогенность красных ядер не рассматривается как явление патологическое.

Эхогенность шва мозга оценивается в сравнении с гиперэхогенными красными ядрами или с базальными цистер-

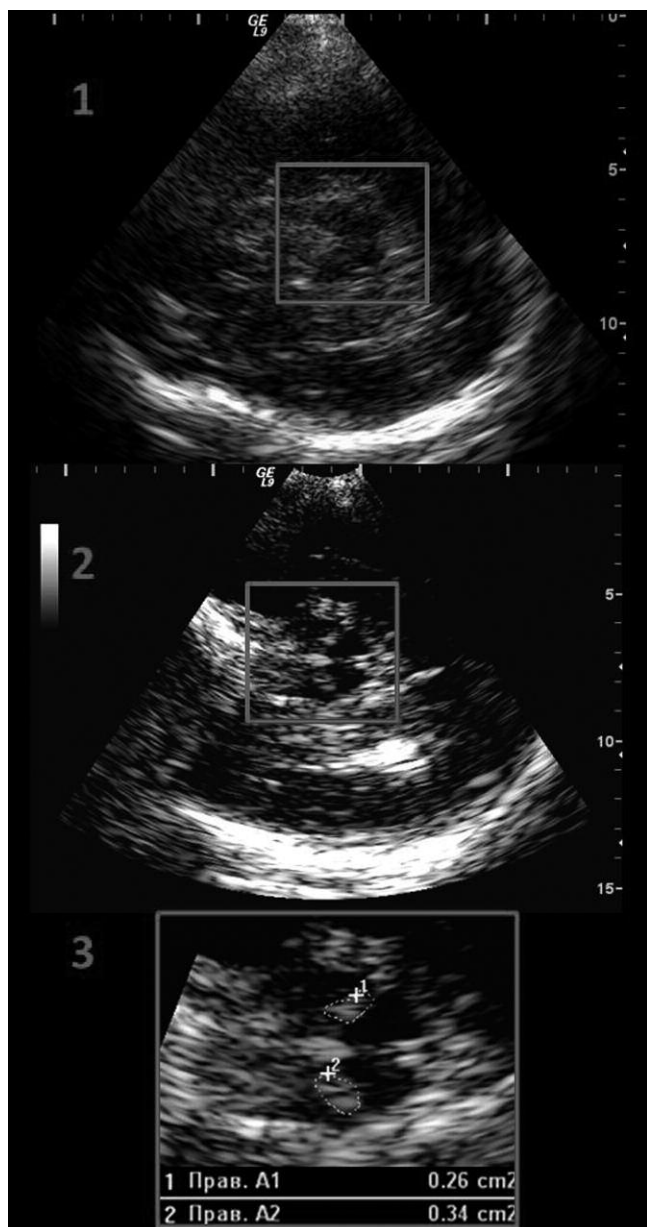


рис. 4: Транскраниальная сонография в плоскости сканирования среднего мозга: 1 – гиперэхогенность черной субстанции отсутствует; 2 – двусторонняя гиперэхогенность черной субстанции; 3 – увеличенное изображение среднего мозга с планиметрическим измерением площади гиперэхогенного сигнала

нами. Его проекцию следует исследовать с обеих сторон. Обычно эхогенность шва идентична эхогенности красных ядер и представлена относительно ровной линией. Эхогенность шва мозга признается низкой, если линия прерывается или не определяется вовсе [5, 12, 50].

Визуализация плоскости таламусов достигается путем наклона датчика вверх под углом в 10° к плоскости среднего мозга (рис. 2). В плоскости таламусов оценивают наибольший поперечный размер третьего желудочка и переднего рога контралатерального бокового желудочка. Для более точной и воспроизводимой оценки его ширины измерение производят от ипсилатеральной к контралатеральной стенке по внутреннему краю гиперэхогенной эпендимы. Предложена воз-

раст-зависимая оценка ширины третьего желудочка: при возрасте от 20 до 60 лет нормальными считаются значения, не превышающие 7 мм, при возрасте 60 лет и — не превышающие 10 мм. В ряде исследований возрастное деление не проводилось [21, 52, 53].

Полученные при ТКС размеры третьего желудочка сопоставимы с размерами, полученными с помощью КТ и МРТ. Кроме третьего желудочка на данном уровне оценивается эхогенность контралатерального лентиккулярного и хвостатого ядер. Обычно эти структуры той же эхогенности, что и окружающие их области, иногда лентиккулярное ядро может визуализироваться, как точечнообразное или размытое гиперэхогенное образование (рис. 5). Возможна количественная оценка площади этих структур, подобно той, которая применяется для черной субстанции, главным образом, это актуально для лентиккулярных ядер [5, 12, 50].

Третья плоскость сканирования — центральная часть контралатерального бокового желудочка, которая достигается наклоном датчика вверх под углом в 25° к плоскости сканирования среднего мозга (рис. 3). Ширина бокового желудочка также оценивается количественно. Желудочек считается расширенным, если его ширина превышает 19 мм в возрасте от 20 до 60 лет и 22 мм — в возрасте 60 лет и старше.

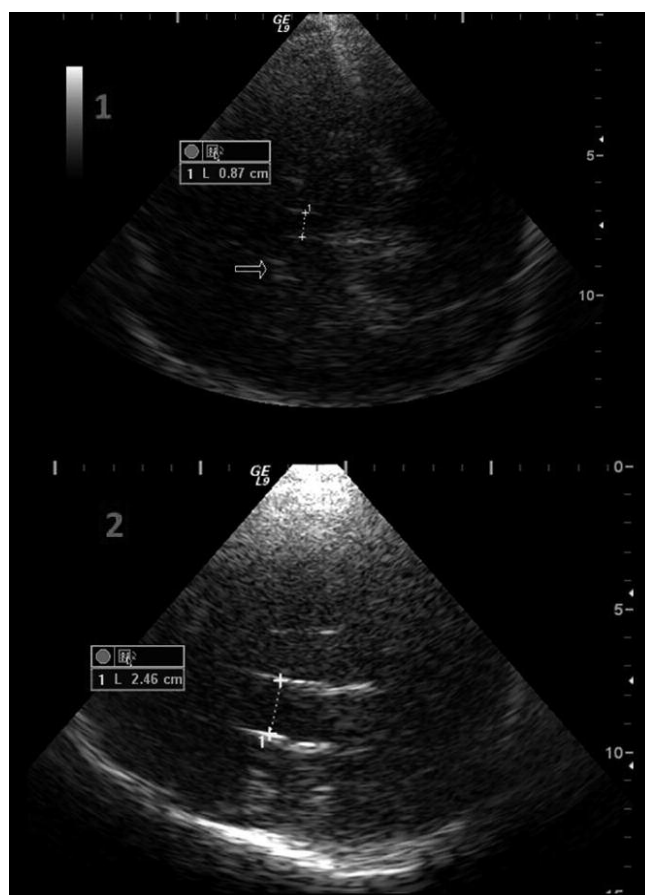


рис. 5: Транскраниальная сонография с визуализацией гиперэхогенности лентиккулярного ядра и расширенных желудочков:

1 – плоскость сканирования таламусов: маркерами отмечен расширенный третий желудочек (ширина 8,7 мм), стрелкой показана гиперэхогенность в области лентиккулярного ядра; 2 – плоскость сканирования центральной части бокового желудочка: маркером отмечен расширенный боковой желудочек (ширина 24,6 мм)

Кроме перечисленных трех плоскостей сканирования при ТКС исследуются структуры задней черепной ямки в так называемой плоскости мозжечка. Структуры визуализируются путем поворота датчика на 45° (обращенная вперед сторона датчика поворачивается вверх) и наклоном его вверх на $10\text{--}15^\circ$, при этом настройки изображения сохраняются прежними. Паренхима мозжечка и его борозды могут определяться у здоровых лиц. У пациентов же со спиноцеребеллярной атаксией белое вещество мозжечка и зубчатые ядра выглядят более гиперэхогенными. В этой плоскости может визуализировать четвертый желудочек: у здоровых лиц в виде небольшой запятой, а при атрофических изменениях — в виде круглой гипо- или анэхогенной структуры. Гиперэхогенные зубчатые ядра, если они визуализируются, локализованы билатерально по отношению к гипоехогенному четвертому желудочку [11, 12, 30, 35, 50].

ТКС при БП

ТКС состоялась как метод, главным образом, за счет выявления характерной для БП гиперэхогенности в области черной субстанции. Многочисленные независимые исследования, в том числе с дизайном слепых исследований, показали, что ГЧС выявляется более чем в 90% случаев при БП, тогда как в контрольной группе гиперэхогенность наблюдается достаточно редко — около 10% случаев [6, 7, 11, 12, 34, 57].

Известно, что БП, проявляясь гипокинезией, ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью, связана с постепенной нейродегенерацией нейронов черной субстанции [4, 58]. При этом манифестация моторных нарушений БП знаменует собой гибель более 70% нигральных нейронов и снижение уровня дофамина в стриатуме более чем на 80% [19, 27, 46]. Показано, что на стадии манифестации БП ГЧС не связана с длительностью и тяжестью клинической картины, а также не зависит от формы заболевания. Гиперэхогенность не коррелирует с состоянием пресинаптических окончаний в стриатуме по данным ПЭТ и ОФЭКТ [12, 42]. По данным пятилетнего проспективного исследования ГЧС не отражает прогрессирования и не меняется в процессе заболевания [14]. На основании этих клинко-ультразвуковых сопоставлений можно сделать вывод: ГЧС не столько отражает продолжающийся нейродегенеративный процесс при БП, сколько является универсальным и стабильным маркером определенного «нигрального неблагополучия» — особого физико-химического состояния черной субстанции среднего мозга [12, 50].

Причины гиперэхогенности черной субстанции окончательно не известны. Считается, что ГЧС отражает повышенное содержание железа, что подтверждается экспериментальными работами на животных, посмертными исследованиями человека, а также данными специального режима МРТ, способного к детекции железа [7, 9, 15]. Кроме того, ряд исследований выявил взаимосвязь ГЧС с уровнем ферритина и обратную взаимосвязь с уровнем нейромеланина в черной субстанции [59, 60]. У единичных пациентов с БП и ГЧС выявлены полиморфизмы в генах, участвующих в метаболизме железа, однако ни один из известных на сегодняшний день генов, ассоциированных с БП, напрямую не участвует в метаболизме железа [38].

Железо — самый распространенный металл переменной валентности в организме, что отражает важность данного

элемента в метаболизме и функционировании клеток и одновременно является фактором, усугубляющим патологические процессы. Содержание железа в физиологических условиях в черной субстанции и в базальных ганглиях выше, чем в других областях головного мозга, и даже превышает таковое в печени — главном депо железа. В условиях БП концентрация железа в черной субстанции возрастает дополнительно на 35%, при этом изменяется соотношение $\text{Fe}^{3+} : \text{Fe}^{2+}$ с 2 : 1 до 1 : 2. В свою очередь повышение уровня Fe^{2+} приводит к увеличению продукции свободных радикалов через реакцию Фентона, а, следовательно, к окислительному стрессу и нарушению нормального функционирования нигральных нейронов [7, 13, 24].

Пока еще не вполне понятно, на каком этапе патологического каскада происходит накопление железа. Однако показано, что присутствие железа, катализирующего свободнорадикальные реакции в клетке, способствует олигомеризации α -синуклеина и образованию из него протофибрилл, которые признаются основным эффектором патогенеза и главным компонентом телец Леви, патогномичных для этой нозологии. Железо может способствовать агрегации и инактивации паркина — мультифункционального нейропротектора нейронов [13]. Кроме того, повышенный уровень железа нарушает баланс антиоксидантных и прооксидантных свойств нейромеланина — одного из нейрональных депо железа [22, 24, 60]. Несмотря на кажущуюся очевидность и простоту объяснения патогенеза БП с помощью «сидероза» черной субстанции, до сегодняшнего дня нет доказательств того, что именно нарушение метаболизма железа является первопричиной нейродегенерации [13].

БП является мультифакторным заболеванием, в этиологию которого вносят вклад несколько составляющих, среди них генетическая предрасположенность, факторы окружающей среды и возрастные изменения [1, 4, 58]. На сегодняшний день идентифицировано 16 генетических локусов, ассоциированных с развитием так называемых моногенных форм паркинсонизма и обозначаемых акронимом PARK [1, 32]. Моногенные формы являются патогенетически более гомогенными группами по сравнению с идиопатической БП, что позволяет проводить сопоставления определенных патогенетических механизмов с паттернами нейровизуализационных изменений. Кроме того, исследование асимптомных носителей мутаций, представляющих группу риска развития БП и определенную модель доклинических стадий заболевания, позволяет оценивать прогностические способности метода. Выявление группы риска является первоочередной задачей при изучении эффективности нейропротективных вмешательств при БП [25, 36, 43].

В проведенных работах практически у всех симптомных носителей мутаций моногенных форм паркинсонизма при ТКС выявлялся феномен ГЧС, однако гиперэхогенность по значениям площади несколько уступала ГЧС при идиопатической БП. Возможно, что при идиопатической БП железо-опосредованные нарушения играют в патогенезе более значимую роль, чем при моногенном паркинсонизме, при котором нарушение метаболизма железа выступает в качестве вторичного феномена по отношению к генетическому дефекту и усугубляет патологические процессы через свободнорадикальное окисление [12, 40].

В работе по исследованию PARK2-формы паркинсонизма у асимптомных носителей только в части случаев выявля-

лась ГЧС, и именно у них при ПЭТ регистрировался дофаминергический дефицит, тогда как у асимптомных носителей без ГЧС данные ПЭТ были в пределах нормальных значений [26, 55]. Полученные данные дают основания предполагать, что ГЧС может использоваться в качестве доклинического маркера заболевания.

Существуют и другие доказательства того, что ГЧС может выступать как биомаркер предрасположенности к БП. Так, в группе риска с отягощенным семейным анамнезом среди клинически здоровых родственников больных БП ГЧС выявлялась значительно чаще, чем в группе без подобного семейного анамнеза [39]. У клинически здоровых лиц с ГЧС значительно чаще выявлялись определенные стигмы, свидетельствующие о предрасположенности к развитию БП: функциональная несостоятельность нигростриарной системы по данным ПЭТ и ОФЭКТ; признаки замедленности моторики, усиливающиеся с возрастом; более высокий риск появления экстрапирамидных нарушений при приеме нейролептиков; гипосмия; депрессия и др. [7, 12, 16, 17, 18, 41, 50]. Однако для окончательного утверждения ГЧС в качестве фактора риска БП необходимы длительные проспективные исследования, которые на сегодняшний день только начинают проводить [10].

ТКС при других экстрапирамидных заболеваниях

Растущий интерес к ТКС связан также с возможностями этого метода в дифференциальной диагностике БП с фенотипически сходными нозологическими формами [4, 46, 58]. Постановка диагноза «БП» отнюдь не простая задача, для этого должны быть исключены атипичные синдромы паркинсонизма, вторичный паркинсонизм, эссенциальный тремор, ряд других заболеваний.

С помощью ТКС можно выявить расширение желудочковой системы, а, следовательно, диагностировать нормотензивную гидроцефалию, в клиническую картину которой входит синдром паркинсонизма [12, 50]. Патологическая гиперэхогенность базальных ганглиев в результате кальцификации или аккумуляции тяжелых металлов особенно важна для диагностики таких заболеваний, как болезнь Вильсона-Коновалова, болезнь Фара, марганцевый паркинсонизм [12, 51]. При этих заболеваниях ТКС считается даже более значимым методом, чем КТ или МРТ, так как позволяет раньше визуализировать кальцификацию и отложения металлов. ТКС не способна распознать небольшие сосудистые очаги и посттравматические изменения, однако при сосудистом и посттравматическом паркинсонизме обычно не выявляется феномен ГЧС, что может помочь в постановке правильного диагноза [28, 47].

Клинические проявления атипичных синдромов паркинсонизма, особенно на начальных стадиях, не позволяют с уверенностью отличать эти случаи от БП [4, 33, 58]. В нескольких работах исследовались возможности ТКС в диагностике наиболее распространенных атипичных синдромов паркинсонизма — мультисистемной атрофии (МСА) и прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП) [8, 23, 48, 49, 52]. Было показано, что ГЧС достаточно редко выявляется при МСА, а при ПНП — только в трети случаев. Кроме того, гиперэхогенность лентикулярных ядер также может помочь в постановке диагноза МСА и ПНП, тогда как для БП гиперэхогенность лентикулярных ядер не характерна [12, 21, 50]. Так, комбинация нор-

мальной эхогенности черной субстанции с гиперэхогенностью лентикулярных ядер с высокой чувствительностью и специфичностью может дифференцировать МСА и ПНП от БП (прогностическая ценность положительного результата составляет 0,96) [23, 12]. В литературе описаны единичные случаи применения ТКС при кортикобазальной дегенерации и деменции с тельцами Леви, которые пока не позволяют сделать однозначных выводов касательно этих нозологий [53].

Как уже было отмечено, БП очень часто приходится дифференцировать с другим наиболее распространенным возраст-зависимым экстрапирамидным заболеванием — эссенциальным тремором. Результаты ТКС, а именно отсутствие феномена ГЧС, позволяют дифференцировать эссенциальный тремор и БП приблизительно в 85–90% случаях [20, 44, 45].

Описан опыт применения ТКС в диагностике депрессии, при которой в 50–70% случаев выявляется гипозохогенность шва мозга. У пациентов с БП и с депрессией гипозохогенность шва выявляется в 40–60% [5, 54, 56]. Также гипозохогенность шва ассоциируется с другим немоторным проявлением БП — нарушением мочеиспускания [56]. Гиперэхогенность хвостатого ядра ассоциирована с психическими нарушениями при БП, дилатация переднего рога бокового желудочка более 20 мм — с деменцией [56].

Ряд сообщений посвящен применению ТКС при других экстрапирамидных заболеваниях [5, 29, 30, 31]. При идиопатической цервикальной дистонии гиперэхогенность лентикулярных ядер выявляется более чем в 75% случаев [5, 12]. При болезни Вильсона-Коновалова степень гиперэхогенности лентикулярных ядер коррелирует с тяжестью неврологической симптоматики [11, 12]. Отдельные сообщения посвящены применению ТКС в диагностике хорей Гентингтона: у этих больных ширина третьего желудочка коррелирует со степенью когнитивных нарушений, присутствие ГЧС — с количеством тандемных САГ-повторов [5, 29]. При СЦА 2-го, 3-го и 17-го типов часто выявляется ГЧС как отражение вовлечения в патологический процесс черной субстанции, а для СЦА3 характерен расширенный четвертый желудочек и гиперэхогенность зубчатых ядер [30, 35].

Таким образом, за последние 10–15 лет технология ТКС стала одной из наиболее перспективных и востребованных в диагностике различных экстрапирамидных заболеваний, однако сфера ее применения и диагностические алгоритмы требуют дальнейших исследований и уточнений. Нами накоплен собственный, в настоящий момент самый значительный в России, опыт использования ТКС в диагностике БП.

В работе рассмотрены основные значимые УЗ-маркеры, выислены их референсные значения и предложены УЗ-критерии дифференциальной диагностики БП с фенотипически сходными заболеваниями.

Результаты и обсуждение

Всего с помощью транскраниальной сонографии нами было обследовано четыре группы пациентов: группу 1 составили пациенты с БП, группу 2 — с атипичным паркинсонизмом, группу 3 — с эссенциальным тремором и группу 4 (контрольную) — неврологически здоровые лица.

В основную группу вошли 100 пациентов с БП (диагноз установлен согласно общепринятым критериям [27]). Возраст на момент обследования составил $56 \pm 11,7$ лет, соотношение мужчин и женщин — 40 : 60, длительность заболевания — $7,1 \pm 5,1$ лет. Тяжесть состояния, оцениваемая в «off»-периоде по унифицированной рейтинговой шкале БП (UPDRS) — $41,3 \pm 18$ баллов.

В группу пациентов с атипичным паркинсонизмом вошли 14 больных: десять с мультисистемной атрофией и четыре — с прогрессирующим надъядерным параличом. Соотношение мужчин и женщин в группе составило 5 : 9; средней возраст — $61,4 \pm 7,6$ лет.

Группу больных с эссенциальным тремором составили 39 пациентов; соотношение мужчин и женщин в этой группы было 13 : 26, средний возраст — $56,3 \pm 17,4$ лет.

В контрольную группу вошли 56 человек, не страдающих экстрапирамидными заболеваниями и с удовлетворительными УЗ-окнами для проведения ТКС; соотношение мужчин и женщин — 32 : 24, средний возраст — $55,1 \pm 9,1$ лет.

Сформированные группы сравнения были сопоставимы по полу и возрасту с основной группой БП.

ТКС выполняли на ультразвуковом сканере «Logiq 9» фирмы «GE» (США) с использованием фазированного секторного датчика с частотой 2,5 МГц по стандартной методике, описанной выше. При этом в каждом случае оценивалась площадь ГЧС (из двух значений справа-слева выбирали максимальное), наличие гиперэхогенности лентиккулярных ядер (достаточным считалось одностороннее обнаружение), ширина третьего желудочка, а также ширина тела бокового желудочка (из двух значений справа-слева выбиралось максимальное).

Обработка данных проводилась в пакете Statistica 6.0 с помощью статистических критериев Стьюдента, Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни (с поправкой Бонферрони), χ^2 (с поправкой Йетса), Спирмена, Лиллиефорса, а также в пакете MedCalc с помощью ROC-анализа и логистического регрессионного анализа. За уровень значимости принималось значение $p < 0,05$. В случае ненормального распределения данные представлялись в виде медианы и квартилей, в случае нормального — в виде среднего и стандартного отклонений.

В основной группе (группа 1) из 100 обследованных у 12 больных (12%) не оказалось акустического височного окна, необходимого для визуализации интракраниальных структур. Таким образом, УЗ-данные были получены только для 88 больных с первичным паркинсонизмом.

Группа БП и контрольная группа статистически значимо отличались только по площади ГЧС и не отличалась ни по ширине третьего и боковых желудочков, ни по эхогенности лентиккулярных ядер (табл. 1).

Феномен — наличие ГЧС с площадью, превышающей 20 мм². С помощью ROC-анализа из данных группы БП и контроля был вычислен оптимальный порог, «разграничивающий» нормальные и патологические значения площади ГЧС, который оказался равным 20 мм² (то есть при площади 20 мм² гиперэхогенность считалась патологически повышенной). На основании этого разграничения была

таблица 1: Ультразвуковые характеристики обследованных групп.

УЗ характеристики \ Группы	Болезнь Паркинсона (n = 88)	Контрольная группа (n = 56)	Атипичный паркинсонизм (n = 13)	Эссенциальный тремор (n = 37)
Площадь ГЧС, мм ²	26 [31; 38]	0 [0; 16]*	0 [0; 19]*	0 [0; 0]*
Частота встречаемости феномена ГЧС, %	90,9	14,3*	23,1*	10,8*
Ширина III желудочка, мм	$4,9 \pm 1,5$	$4,4 \pm 1,4$	$7,3 \pm 1,6^*$	$4,9 \pm 2$
Ширина бокового желудочка, мм	$16,9 \pm 1,8$	$16,6 \pm 1,6$	$21,7 \pm 3^*$	$17,4 \pm 2,6$
Частота встречаемости гиперэхогенности лентиккулярных ядер, %	13,3	5,4	20	11,1

Примечание: n — число больных в группе с удовлетворительными акустическими окнами; * — статистически значимое различие между группами ($p < 0,05$).

введена дополнительная бинарная характеристика — наличие или отсутствие феномена ГЧС. Наличие ГЧС позволяет диагностировать БП с 90,8%-ной чувствительностью и 87,5%-ной специфичностью. Из данных контрольной группы были рассчитаны пороговые значения ($M + 2SD$) для ширины третьего и бокового желудочков. Для третьего желудочка оно составило 8 мм, а для бокового желудочка — 20 мм (желудочки считались расширенными при значениях, равных или превышающих указанные величины).

В группе атипичного паркинсонизма у одного больного с мультисистемной атрофией не оказалось УЗ-окна для проведения ТКС. Группа статистически значимо отличалась от группы БП меньшей частотой встречаемости ГЧС, расширенным третьим и боковыми желудочками. Указанные группы не различались по частоте встречаемости гиперэхогенности лентиккулярных ядер. При рассмотрении отдельных нозологических форм с помощью логистического регрессионного анализа оказалось, что мультисистемная атрофия отличалась от БП отсутствием феномена ГЧС и расширением боковых желудочков с чувствительностью 83,3% и специфичностью 90,7%. Прогрессирующий надъядерный паралич отличался от БП расширенными боковыми желудочками с чувствительностью 75% и специфичностью 93%.

В группе эссенциального тремора невозможно было оценить интракраниальные структуры по причине неудовлетворительных УЗ-окон у двух пациентов. Эта группа не отличалась от БП по ширине третьего, бокового желудочков и по частоте встречаемости гиперэхогенности лентиккулярных ядер. В то же время частота встречаемости ГЧС при эссенциальном треморе была статистически значимо ниже, по сравнению с БП. Отсутствие ГЧС позволяет дифференцировать эссенциальный тремор от БП с чувствительностью 89,2% и специфичностью 90,9%.

Полученные данные еще раз подтверждают значимость ГЧС в диагностике БП, которая в нашей работе выявлена в 91% случаев заболевания и только в 14% среди лиц контрольной группы. Вычисленные пороговые значения могут использоваться как ориентировочные при проведении ТКС: таким разграничительным значением для площади ГЧС является величина 20 мм², для третьего желу-

дочка — 8 мм и центральной части бокового желудочка — 20 мм. С помощью ТКС с высокой чувствительностью и специфичностью могут быть дифференцированы от БП синдромы атипичного паркинсонизма и эссенциальный тремор: МСА — на основании отсутствия ГЧС и расширенных боковых желудочков, ПНП — на основании расширенных боковых желудочков, эссенциальный тремор — на основании отсутствия ГЧС. Расширение желудочковой системы при синдромах атипичного паркинсонизма закономерно отражает более обширное мультиструктурное поражение по сравнению с достаточно локальным патологическим процессом при БП, а нормальная эхогенность черной субстанции указывает на отличные от БП патогенетические механизмы развития этих заболеваний.

Наши данные несколько расходятся с литературными по такому параметру, как встречаемость гиперэхогенности лентиккулярных ядер. Это можно объяснить большей субъективностью в оценке данного УЗ-феномена (наличие или отсутствие гиперэхогенности), а также малочисленностью обследованных нозологических подгрупп, что связано с редкостью этих заболеваний.

Таким образом, анализ литературы и наш собственный опыт позволяют заключить, что ТКС по своим техническим преимуществам и диагностическому потенциалу представляется одним из наиболее перспективных методов исследования экстрапирамидных заболеваний.

Список литературы

1. Иллариошкин С.Н. Молекулярные основы болезни Паркинсона. В кн.: С.Н.Иллариошкин, Н.Н.Яхно (ред.) Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей. М., 2008: 8–17.
2. Четкин А.О. Транскраниальное ультразвуковое сканирование мозга при болезни Паркинсона. Визуализация в клинике 2000; 17: 45–48.
3. Четкин А.О., Реброва О.Ю. Отсутствие височных ультразвуковых окон — главное техническое ограничение для проведения транскраниального доплерографического исследования. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2005; 3: 54–62.
4. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению (ред. В.Н. Шток, И.А. Иванова-Смоленская, О.С. Левин). М.: МЕДпресс-информ. 2002.
5. Becker G., Berg D. Neuroimaging in basal ganglia disorders: Perspectives for transcranial ultrasound. Mov. Disord. 2001; 16: 23–32.
6. Becker G., Seufert J., Bogdahn U. et al. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. Neurology 1995; 45: 182–184.
7. Behnke S., Berg D., Becker G. Does ultrasound disclose a vulnerability factor for Parkinson's disease? J. Neurol. 2003; 250 (Suppl.1): 24–27.
8. Behnke S., Berg D., Naumann M. et al. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2005; 76: 423–425.
9. Berg D. Disturbance of iron metabolism as a contributing factor to SN hyperchogenicity in Parkinson's disease: Implications for idiopathic and monogenetic forms. Neurochem. Res. 2007; 32: 1646–1654.
10. Berg D. Transcranial ultrasound as a risk marker for Parkinson's disease. Mov. Disord. 2009; 24 (Suppl.2): 677–683.
11. Berg D., Behnke S., Walter U. Application of transcranial sonography in extrapyramidal disorders: updated recommendations. Ultraschall. Med. 2006; 27: 12–19.
12. Berg D., Godau J., Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. Lancet Neurol. 2008; 7: 1044–1055.
13. Berg D., Hochstrasser H. Iron metabolism in parkinsonian syndromes. Mov. Disord. 2006; 21: 1299–1310.
14. Berg D., Merz B., Reiners K. et al. Five-year follow-up study of hyperchogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. Mov. Disord. 2005; 20: 383–385.
15. Berg D., Roggendorf W., Schroeder U. et al. Echogenicity of the substantia nigra: Association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. Arch. Neurol. 2002; 59: 999–1005.
16. Berg D., Seppi K., Liepelt I. et al. Enlarged hyperchogenic substantia nigra is related to motor performance and olfaction in the elderly. Mov. Disord. 2010; 25: 1464–1469.
17. Berg D., Siefker C., Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. J. Neurol. 2001; 248: 684–689.
18. Berg D., Siefker C., Ruprecht-Durfler P. et al. Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects. Neurology. 2001; 56: 13–17.
19. Dickson D.W., Braak H., Duda J.E. et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. Lancet Neurol. 2009; 8: 1150–1157.
20. Doepp F., Plotkin M., Siegel L. et al. Brain parenchyma sonography and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor. Mov. Disord. 2008; 23: 405–410.
21. Ebentheuer J., Canelo M., Trautmann E. et al. Substantia nigra echogenicity in progressive supranuclear palsy. Mov. Disord. 2010; 25: 773–777.
22. Fasano M., Bergamasco B., Lopiano L. Modifications of the iron-neuromelanin system in Parkinson's disease. J. Neurochem. 2006; 96: 909–916.
23. Gaenslen A., Unmuth B., Godau J. et al. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. Lancet Neurol. 2008; 7: 417–424.
24. Gaeta A., Hider R.C. The crucial role of metal ions in neurodegeneration: the basis for a promising therapeutic strategy. Br. J. Pharmacol. 2005; 146: 1041–1059.
25. Gaig C., Tolosa E. When does Parkinson's disease begin? Movement Disorders. 2009; 24 (Suppl.2): 656–664.
26. Hagenah J.M., Koenig I.R., Becker B. et al. Substantia nigra hyperchogenicity correlates with clinical status and number of Parkinson mutated alleles. J. Neurol. 2007; 254: 1407–1413.
27. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2008; 79: 368–376.
28. Kivi A., Trottenberg T., Kupsch A. Levodopa-responsive posttraumatic parkinsonism is not associated with changes of echogenicity of the substantia nigra. Mov. Disord. 2005; 20: 258–262.
29. Krogias C., Eyding J., Postert T. Transcranial sonography in Huntington's disease. Int. Rev. Neurobiol. 2010; 90: 237–257.
30. Krogias C., Postert T., Eyding J. Transcranial sonography in ataxia. Int. Rev. Neurobiol. 2010; 90: 217–235.
31. Kwon D.-Y., Seo W.-K., Yoon H.-K. et al. Transcranial brain sonography in Parkinson's disease with restless legs syndrome. Mov. Disord. 2010; 25: 1373–1378.
32. Lesage S., Brice A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. Hum. Mol. Genet. 2009; 18: 48–59.
33. Litvan I. Atypical Parkinsonian Disorders: Clinical and research aspects. New Jersey: Humana Press Inc., 2005.

34. Mehnert S., Reuter I., Schepp K. et al. Transcranial sonography for diagnosis of Parkinson's disease. *BMC Neurol.* 2010; 10: 9.
35. Mijajlovic M., Dragasevic N., Stefanova E. et al. Transcranial sonography in spinocerebellar ataxia type 2. *J. Neurol.* 2008; 255: 1164–1167.
36. Postuma R.B., Montplaisir J. Predicting Parkinson's disease – why, when and how? *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009; 15 (Suppl.3): 105–109.
37. Puls I., Berg D., Maeurer M. et al. Transcranial sonography of the brain parenchyma: Comparison of B-mode imaging and tissue harmonic imaging. *Ultrasound. Med. Biol.* 2000; 26: 189–194.
38. Rhodes S.L., Ritz B. Genetics of iron regulation and the possible role of iron in Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis.* 2008; 32: 183–195.
39. Ruprecht-Doerfler P., Berg D., Tucha O. et al. Echogenicity of the substantia nigra in relatives of patients with sporadic Parkinson's disease. *NeuroImage.* 2003; 18: 416–422.
40. Schweitzer K.J., Bruessel T., Leitner P. et al. Transcranial ultrasound in different monogenetic subtypes of Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2007; 254: 613–616.
41. Schweitzer K.J., Hilker R., Walter U. et al. Substantia nigra hyperechogenicity as a marker of predisposition and slower progression in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2006; 21: 94–98.
42. Spiegel J., Hellwig D., Moellers M.-O. et al. Transcranial sonography and [123I]FP-CIT SPECT disclose complementary aspects of Parkinson's disease. *Brain.* 2006; 129: 1188–1193.
43. Stephenson R., Siderowf A., Stern M.B. Premotor Parkinson's disease: clinical features and detection strategies. *Mov. Disord.* 2009; 24 (Suppl.2): 665–670.
44. Stockner H., Sojer M., Seppi K. et al. Midbrain sonography in patients with essential tremor. *Mov. Disord.* 2007; 22: 414–417.
45. Stockner H., Wurster I. Transcranial sonography in essential tremor. *Int. Rev. Neurobiol.* 2010; 90: 189–197.
46. Tolosa E., Wenning G., Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 75–86.
47. Tsai C.-F., Wu R.-M., Huang Y.-W. et al. Transcranial color-coded sonography helps differentiation between idiopathic Parkinson's disease and vascular parkinsonism. *J. Neurol.* 2007; 254: 501–507.
48. Vlaar A.M.M., Bouwmans A., Mess W.H. et al. Transcranial duplex in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. *J. Neurol.* 2009; 256: 530–538.
49. Vlaar A.M.M., de Nijs T., van Kroonenburgh M.J.P.G. et al. The predictive value of transcranial duplex sonography for the clinical diagnosis in undiagnosed parkinsonian syndromes: comparison with SPECT scans. *BMC Neurol.* 2008; 8: 42.
50. Walter U., Behnke S., Eyding J. et al. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: State of the art. *Ultrasound. Med. Biol.* 2007; 33: 15–25.
51. Walter U., Dressler D., Lindemann C. et al. Transcranial sonography findings in welding-related parkinsonism in comparison to Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2008; 23: 141–145.
52. Walter U., Dressler D., Probst T. et al. Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2007; 64: 1635–1640.
53. Walter U., Dressler D., Wolters A. et al. Sonographic discrimination of corticobasal degeneration vs progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 2004; 63: 504–509.
54. Walter U., Hoepfner J., Prudente-Morrissey L. et al. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain.* 2007; 130: 1799–1807.
55. Walter U., Klein C., Hilker R. et al. Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism. *Mov. Disord.* 2004; 19: 1445–1449.
56. Walter U., Jbkoloudik D., Berg D. Transcranial sonography findings related to non-motor features of Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 2010; 289: 123–127.
57. Walter U., Wittstock M., Benecke R. et al. Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease. *J. Neural. Transm.* 2002; 109: 191–196.
58. Waters C.H. Diagnosis and management of Parkinson's disease. Professional Communications, Inc., 2008.
59. Zecca L., Berg D., Arzberger T. et al. In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: A new approach for early detection of substantia nigra damage. *Mov. Disord.* 2005; 20: 1278–1285.
60. Zecca L., Tampellini D., Gerlach M. et al. Substantia nigra neuromelanin: structure, synthesis, and molecular behavior. *J. Clin. Pathol.: Mol. Pathol.* 2001; 54: 414–418.

Possibilities of transcranial sonography in extrapyramidal disorders

E.Yu. Fedotova, A.O. Chechetkin, S.N. Illarioshkin

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

Key words: extrapyramidal disorders, transcranial sonography, hyperechogenicity of the brain structures, substantia nigra, nucleus lenticularis

Контактный адрес: Иллариошкин Сергей Николаевич — докт. мед. наук, проф., зам. директора по науч. работе и рук. отдела исследований мозга НЦН РАМН. Москва 125367, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-20-43. E-mail: sni@neurology.ru

Е.Ю. Федотова — асп. V неврологического отделения НЦН РАМН;

А.О. Чететкин — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории ультразвуковой диагностики НЦН РАМН (Москва)

Лучевой некроз головного мозга у больного с псевдотуморозным течением рассеянного склероза

О.Е. Гурьянова, Н.И. Стойда, Р.Н. Коновалов, И.А. Завалишин

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Псевдотуморозное течение рассеянного склероза представляет собой большую редкость. В статье описан морфологически подтвержденный случай рассеянного склероза с псевдотуморозным течением, в результате лучевого лечения которого (в связи с подозрением на опухоль мозга) возник лучевой некроз ткани головного мозга. Представлены опыт ведения пациента с данной патологией, дифференциальный диагноз, эффективность длительного применения гормональной терапии.

Ключевые слова: рассеянный склероз, псевдотуморозное течение, лучевой некроз

Рассеянный склероз (РС) — наиболее распространенное демиелинизирующее заболевание, которое поражает в основном лиц трудоспособного возраста. Одной из главных характеристик РС является полиморфизм клинических проявлений, обусловленный особенностями течения и локализации демиелинизирующего процесса. Сочетание острой демиелинизации и патологических изменений аксонов лежит в основе прогрессирования неврологического дефицита и инвалидизации больных РС. При этом наряду с типичными для РС симптомокомплексами, наблюдаются и редкие клинические варианты его развития [2].

Среди последних особое место занимают случаи с псевдотуморозным типом течения заболевания [1]. В этой ситуации в связи с быстрым прогрессированием неврологической симптоматики, а также выявлением с помощью методов нейровизуализации объемного образования головного или спинного мозга, больные с предполагаемым диагнозом опухоли мозга направляются в нейрохирургические стационары, где им проводится диагностическая стереотаксическая биопсия этого образования: при микроскопическом исследовании обнаруживаются изменения ткани мозга, характерные для текущего демиелинизирующего процесса [3].

Некоторые авторы указывают на трудности дифференциальной морфологической диагностики очагового демиелинизирующего процесса и опухолей мозга на материале исследованных биоптатов. В отдельных наблюдениях патоморфологический диагноз может быть затруднен вследствие определенного сходства гистологической картины злокачественной опухоли с некротическим распадом и острого демиелинизирующего процесса. В этой ситуации иногда предпочтение отдается диагнозу опухоли мозга и, соответственно, проводится операция и (или) лучевая терапия, в результате которой могут возникнуть различные осложнения, в том числе и лучевой некроз.

Приводим собственное наблюдение такого случая.

Больной З., 1975 г. р., поступил в Научный центр неврологии РАМН 26 марта 2009 г. с жалобами на слабость в левых конечностях, трудности при ходьбе.

Анамнез заболевания. Считает себя больным с декабря 2006 г., когда на фоне ОРВИ появились нарушение речи, сглаженность носогубной складки слева, слабость в левых конечностях. Лечился стационарно, получил курс сосудисто-метаболической терапии с хорошим восстановлением. На КТ головного мозга (от 5 января 2007 г.) выявлены очаги в обоих полушариях большого мозга и один относительно крупный очаг в глубинных отделах правой лобной доли. МРТ головного мозга с контрастным усилением (проведена 23 января 2007 г.) (рис. 1) подтвердила наличие патологического внутримозгового образования в правой лобно-теменной области, накапливающего контрастное вещество; также было выявлено многоочаговое поражение белого вещества обоих полушарий и ствола мозга.

30 января 2007 г. проведена диагностическая стереотаксическая биопсия объемного внутримозгового образования. Гистологический диагноз: диффузно растущая фибриллярная астроцитома с полиморфизмом ядер. Через неделю после этой операции появилось онемение пальцев левой кисти, слабость в левой руке, которые регрессировали после курса гормонотерапии (дексазон внутримышечно).

В марте 2007 г. проведена дистанционная лучевая терапия (в общей дозе 56 Гр).

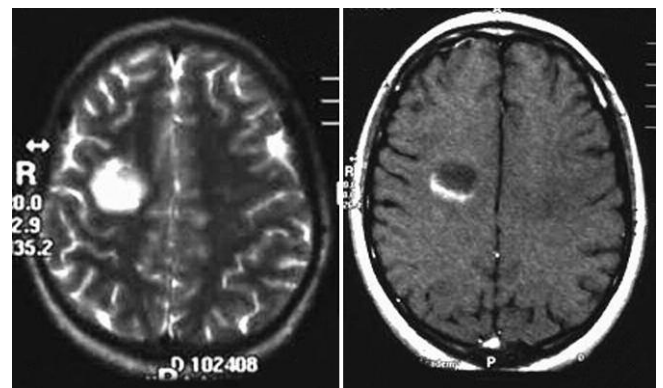


рис. 1: МРТ головного мозга больного З. от 23 января 2007 г. Патологическое внутримозговое образование в правой лобно-височной области, накапливающее контрастное вещество

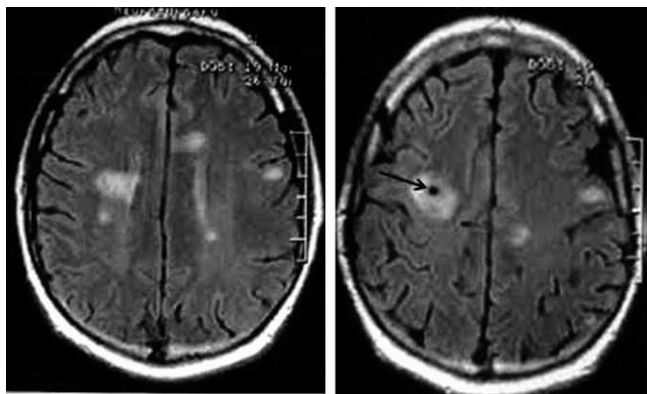


рис. 2: МРТ головного мозга больного З. от 26 июля 2007 г. Множественные очаги демиелинизации в белом веществе больших полушарий, мозжечке и продолговатом мозге, не накапливающие контрастное вещество. В правой лобно-теменной области выявляется объемное образование, виден след от стереотаксической биопсии (стрелка)

В начале июня 2007 г. на фоне субфебрильной температуры появились нечеткость зрения и выраженная шаткость при ходьбе. При МРТ головного мозга от 26 июля 2007 г. (рис. 2) выявлены множественные очаги демиелинизации в белом веществе полушарий большого мозга, мозжечке и продолговатом мозге, не накапливающие контрастное вещество; в правой лобно-теменной области выявлено объемное образование неоднородно повышенного с участками пониженного МР-сигнала в T2-режиме и гипоинтенсивного в T1-режиме, размерами $25 \times 24 \times 16$ мм. Заключение: МРТ-признаки объемного образования в правой лобно-теменной области (астроцитомы?), демиелинизирующее заболевание головного мозга.

Амбулаторно получал дексазон внутримышечно, без эффекта. В июле находился на стационарном лечении, проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в общей дозе 7 г. Состояние улучшилось: уменьшилась шаткость при ходьбе.

В сентябре 2007 г. — консультация в Научном центре неврологии РАМН по поводу данных стереотаксической биопсии объемного внутримозгового образования от 30 января 2007 г. При микроскопическом исследовании биоптата обнаружены изменения ткани мозга, характерные для очагового демиелинизирующего процесса: периваскулярные (преимущественно перивенозные) лимфоцитарные инфильтраты, скопление моноцитов, лимфоцитов и макрофагов в стенках ряда микрососудов, отек стенок микрососудов с активацией ядер эндотелиоцитов, липофаги, пролиферация и гипертрофия астроцитов с формированием тучных клеток, уменьшение числа олигодендроцитов, пролиферация микроглиоцитов, резко выраженный отек ткани мозга с формированием спонгиозной структуры и значительным расширением периваскулярных пространств в виде кривблур. Лечился стационарно в 6-м неврологическом отделении НЦН РАМН с диагнозом: рассеянный склероз, псевдотуморозное течение. Получил курс сосудисто-метаболической терапии, начата терапия препаратом бетаферон.

В конце апреля 2008 г. — состояние вновь ухудшилось: больной стал загруженным, появились слабость в ногах, шаткость при ходьбе, нарушение зрения, беспокоила боль височно-затылочной локализации с тошнотой на фоне подъема цифр артериального давления до 140/90 мм рт. ст. Лечился стационарно, получал дексаметазон внутримы-

шечно. При МРТ головного мозга от 14 мая 2008 г. выявлены очаги демиелинизации без признаков активности и зоны постлучевого некроза с накоплением контрастного вещества. На фоне терапии состояние несколько улучшилось.

С июля 2008 г. возникли и стали нарастать слабость и онемение в левых конечностях. В октябре 2008 г. на момент госпитализации больной был загружен, не мог самостоятельно передвигаться. Прием бетаферона прекращен. Лечился стационарно, при МРТ головного мозга от 6 октября 2008 г. выявлялась отрицательная динамика в виде прогрессирования лучевого некроза в височно-теменной области правого полушария большого мозга с признаками объемного воздействия в виде сглаженности субарахноидального пространства правого полушария большого мозга, компрессии правого бокового желудочка, переднего рога и тела левого бокового желудочка, третьего желудочка, смещения срединных структур справа налево на 1,0 см от средней линии, с накоплением контрастного вещества преимущественно по периферии. Помимо этого, в полушариях большого мозга, мозжечка, продолговатом мозге выявлены множественные очаги демиелинизации. Проведено лечение: пульс-терапия солу-медролом внутривенно в общей дозе 7 г. На этом фоне состояние больного улучшилось: стал менее оглушенным, выросла сила в левых конечностях, стал передвигаться с двусторонней поддержкой.

При МРТ головного мозга 16 октября 2008 г. отмечалась положительная динамика в виде уменьшения зоны отека в правом полушарии большого мозга, уменьшения степени компрессии правого бокового и третьего желудочков мозга, уменьшения смещения влево срединных структур, улучшения визуализации субарахноидального пространства правого полушария большого мозга. Сохранялось накопление контрастного вещества ранее выявленным образованием по его периферии. Больной дополнительно получил лечение: солу-медрол 1 г в/в (№ 1), зофран 16 мг в/в (№ 1), митоксантрон 20 мг в/в (№ 1), пирацетам, фосфоглив.

В начале ноября 2008 г. после перенесенного ОРВИ с субфебрильной температурой состояние больного вновь ухудшилось: выросла слабость в левых конечностях, стал

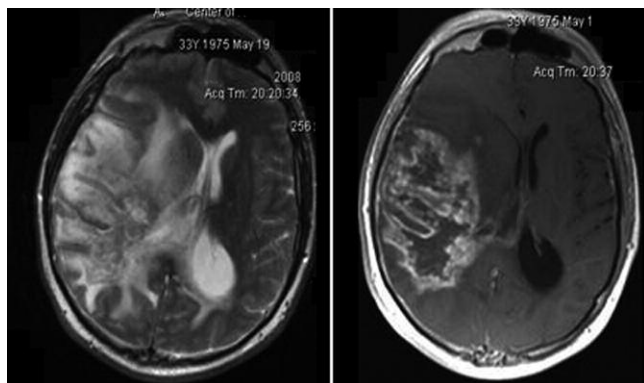


рис. 3: МРТ головного мозга больного З. от 11 декабря 2008 г. Зона лучевого некроза, с перифокальным отеком в правом полушарии большого мозга, с компрессией правого бокового и третьего желудочков мозга, субарахноидального пространства правого полушария большого мозга, со смещением влево срединных структур мозга до 1,7 см и накоплением контрастного вещества

сонлив, загружен. МРТ головного мозга 11 декабря 2008 г. (рис.3): по сравнению с МРТ-исследованием от 16 октября 2008 г. отмечается выраженная отрицательная динамика в виде увеличения зоны лучевого некроза, в том числе и перифокального отека в правом полушарии большого мозга, увеличения степени компрессии правого бокового и третьего желудочков мозга, субарахноидального пространства правого полушария большого мозга, увеличения до 1,7 см смещения влево срединных структур мозга, увеличения размеров зоны накопления контрастного препарата. Накопления контрастного препарата очагами демиелинизации не отмечено. Проведено лечение: пульс-терапия солу-медролом в общей дозе 4 г. в/в. На этом фоне состояние больного улучшилось: стал более активным, уменьшились головные боли, выросла сила в левой ноге, стал передвигаться с поддержкой по отделению. По данным МРТ головного мозга и проведенной МР-спектроскопии, профессором И.Н. Прониным (НИИ нейрохирургии имени акад. Н.Н. Бурденко РАМН) было дано заключение: «Состояние после лучевой терапии. Выявляемые изменения следует расценивать как прогрессирующий лучевой некроз».

С начала января 2009 г. больной получал метипред по 50 мг через день, с положительной динамикой: состояние стабилизировалось, выросла сила в левой ноге, улучшилось мочеиспускание. На МРТ головного мозга от 10 февраля 2009 г. отмечается положительная динамика: уменьшение зоны перифокального отека при сохранении зоны контрастного усиления, отсутствует смещение срединной линии.

Неврологический статус. Контактен, но в разговоре участвует мало. Менингеальных знаков нет. Глазные щели и зрачки равные. Недоведение глазных яблок до наружных спаек; расходящееся косоглазие за счет правого глаза. Снижена болевая чувствительность на лице слева. Отмечается сглаженность левой носогубной складки. Слабость круговой мышцы глаза слева. Выраженный горизонтальный и вертикальный нистагм с ротаторным компонентом. Девиация языка влево. Дизартрия. Фокация и глотание не нарушены. Левосторонний гемипарез: в руке — плегия, в ноге сила снижена до 3 баллов, с повышением тонуса по спастическому типу. Снижена болевая чувствительность по гемитипу слева. Снижено суставно-мышечное чувство в левой руке до плечевого сустава, в левой ноге — до уровня коленного сустава. Ходит с опорой в пределах отделения. Мочеиспускание не нарушено.

Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови: патологии не выявлено.

Серологические и вирусологические исследования: реакция Вассермана и ВИЧ, анализ крови на маркеры гепатитов — отрицательные. Исследование крови (ПЦР) на вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус герпеса 6-го и 7-го типов — отрицательный, ПЦР-диагностика на носительство вируса Эпштейн—Барр в крови — положительная.

МРТ головного мозга с контрастным усилением от 7 апреля 2009 г. (рис. 4) выявлена положительная динамика в виде уменьшения зоны отека в правом полушарии большого мозга, уменьшения степени компрессии правого бокового и третьего желудочков мозга, но сохраняется накопление контрастного вещества по периферии объемного образования.

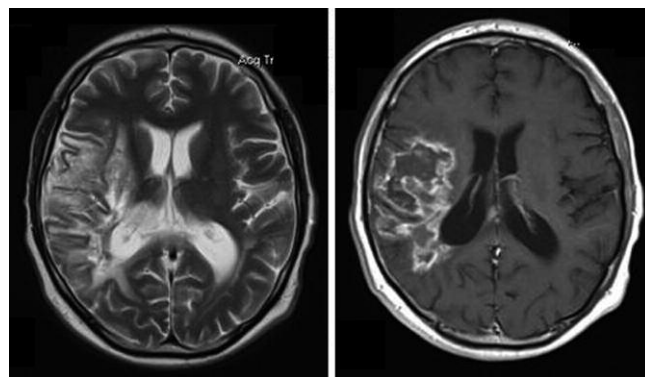


рис. 4: МРТ головного мозга больного 3. от 7 апреля 2009 г. Положительная динамика в виде уменьшения зоны отека в правой полушарии большого мозга, уменьшения степени компрессии правого и третьего желудочков мозга; сохраняется накопление контрастного вещества по периферии ранее выявленного образования

Повторная МР-спектроскопия головного мозга выявила в правом полушарии головного мозга снижение уровня холина, повышение уровня лактата и липидов, что характерно для лучевого некроза. Больному проведена сосудисто-метаболическая терапия, продолжает принимать метипред по 50 мг через день. На фоне проведенного лечения больной стал активнее, выросла сила в левой ноге. Пациент выписан из стационара.

Обсуждение

В данном наблюдении рассеянность неврологической симптоматики, ремитирующее течение, быстрое восстановление нарушенных функций как после первого, так и после повторных обострений болезни, многоочаговое поражение белого вещества головного мозга по данным МРТ, а также результаты биопсии мозга явились основанием для диагностики ремитирующего рассеянного склероза с псевдотуморозным течением. При этом не постоянный по характеру объемного воздействия очаг в правой лобно-височной области, очевидно, является зоной позднего лучевого некроза ткани мозга, о чем свидетельствуют данные МР-спектроскопии. Псевдотуморозное течение РС сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. Однако если на первых этапах болезни это было обусловлено очагом острой демиелинизации, то после лучевой терапии, по-видимому, такое течение было связано с прогрессирующим лучевым некрозом ткани мозга.

Следует отметить, что несмотря на проведение МРТ, у 4% больных, оперированных по поводу опухолей головного и спинного мозга, выявляются другие заболевания, и в частности, РС [9, 12, 13]. Это свидетельствует о значительных дифференциально-диагностических затруднениях, которые в отдельных наблюдениях не может разрешить и изучение биопсии. Так, по данным литературы, имеются случаи постановки диагноза астроцитом при стереотаксической биопсии у больных с позднее диагностированным РС [5, 10, 14]. Возможно, это связано с техническими сложностями в процессе проведения этой манипуляции, а также с небольшим объемом биоптата и неадекватной, в связи с этим, оценкой результатов его гистологического исследования. В этих ситуациях, как и в нашем наблюдении, больным ставится ложный диагноз опухоли мозга, при котором лучевая терапия является одним из ведущих методов лечения и может давать различные осложнения.

Изменения со стороны нервной системы при проведении лучевой терапии делятся на две группы: ранние и поздние. Ранние осложнения, такие как головная боль, бессонница, усугубление предшествующего неврологического дефицита, возникают во время лучевой терапии, или сразу после нее, или спустя два-пять месяцев после завершения лечения за счет формирования признаков отсроченной токсичности, включающей познавательную и исполнительную дисфункцию. Развившиеся в течение этого периода нарушения часто проходят самостоятельно [6, 7].

Поздняя лучевая нейротоксичность появляется через месяцы и годы после лучевой терапии и включает прогрессирующую необратимую деменцию, изменения личности и лейкоэнцефалопатию. Также к поздним осложнениям относят лучевой некроз мозга, который, как правило, развивается в пределах зоны облучения, обычно через 6–18 месяцев после окончания лучевой терапии и сопровождается устойчивым неврологическим дефицитом [8]. Клинические проявления лучевого некроза головного мозга обычно имитируют продолженный рост опухоли и дифференциальная диагностика в таких случаях чрезвычайно важна, поскольку необоснованное назначение повторной цитотоксической терапии только усугубляет тяжесть нарушений.

Патогенез поздних лучевых повреждений мозга связывают с процессами деструкции миелина, повреждением сосудов, приводящим к нарушению кровоснабжения ткани мозга и повышению проницаемости сосудистой стенки. При морфологическом исследовании мозга обнаруживается некроз белого вещества полушарий большого мозга, разрушение аксонов. При этом серое вещество, как правило, не имеет микроскопически определяемых повреждений, а изменения белого вещества локализуются преимущественно по ходу корково-медуллярных артерий.

Распространенность и глубина морфологических изменений мозга после облучения зависят как от возраста больного, так и от условий лучевой терапии — размеров зоны облучения, величины фракций и суммарной дозы облучения. Чем больше размеры зоны облучения, а также разовая и суммарная его дозы, тем чаще наблюдаются симптомы лучевых повреждений мозга. Особенно высока вероятность повреждений при облучении опухоли дозой 60 Гр и выше в условиях использования разовых фракций 1,8–2 Гр.

Дифференциальная диагностика постлучевого некроза с рецидивом опухоли на основании клинических признаков невозможна. КТ и МРТ также не могут достоверно отличить эти состояния. Косвенные признаки лучевого некроза при выполнении МРТ головного мозга — это наличие патологической зоны с периферическим накоплением контрастного вещества, с отеком и зоной распада мозговой ткани в центре очага, также эта зона топически должна совпадать с местом облучения головного мозга. Одной из

дополнительных методик диагностики постлучевых осложнений является МР-спектроскопия, которая представляет собой график из пиков, соответствующих отдельным метаболитам, и позволяет получать информацию о молекулярной структуре, скоростях химических реакций, процессах диффузии в тканях. У больных РС при МР-спектроскопии установлено снижение уровня нейронального и аксонального маркера N-ацетиласпартата, при этом степень гибели аксонов коррелирует с выраженностью неврологического дефицита [6]. В свою очередь, постлучевой некроз характеризуется снижением холина, повышением лактата и липидов, что имеет место и в нашем наблюдении. Вместе с тем повышение лактата и липидов менее специфично для лучевого некроза, поскольку может иметь место и при опухолевом некрозе, что, в сочетании с повышением холина и отношения холин/N-ацетил аспартат, говорит в пользу рецидива опухоли [11]. Наиболее информативна в дифференциальной диагностике продолженного роста опухоли и лучевых повреждений позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), которая позволяет определить зоны повышенного метаболизма, соответствующие активной опухоли, и зоны отсутствия метаболизма, отражающие участки некротических изменений.

Таким образом, в нашем наблюдении выбор диагноза между лучевым некрозом и опухолью мозга у больного РС с псевдотуморозным течением болезни, с учетом данных исследования биоптата новообразования и результатов МР-спектроскопии, должен быть сделан в пользу первого. Эти исследования были необходимы в связи с тем, что до последнего времени возможность опухоли головного мозга в данном наблюдении окончательно не снималась.

Лечение лучевых повреждений мозга представляет трудную и часто неразрешимую задачу. Его успех в существенной мере зависит от локализации и распространенности зоны некроза. В случае ограниченного некроза хороший результат удастся получить при хирургическом удалении пораженного участка мозга. В качестве консервативного лечения рекомендуется применение кортикостероидных препаратов и антикоагулянтов на фоне симптоматической терапии. В некоторых случаях положительный эффект позволяет получить применение гипербарической оксигенации [7, 15].

В заключение следует отметить: при псевдотуморозном течении РС нозологическая диагностика характера объемного образования остается трудной. В случае возникновения ситуации, подобной вышеописанной, когда пациенту с псевдотуморозным течением РС в силу разных причин проводилась лучевая терапия объемного образования, в последующем существует реальная опасность лучевого некроза мозговой ткани. При подобном развитии событий необходимо использовать все методы идентификации характера этого новообразования (МРТ, МР-спектроскопия, ПЭТ) вплоть до повторной биопсии мозга.

Список литературы

1. Бембеева Р.Ц., Серков С.В., Пронин И.Н., Коршунов А.Г. Случай острого воспалительного демиелинизирующего процесса с псевдотуморозным течением. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2007; 1: 63–67.

2. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Силуянова В.А. и др. Варианты течения и прогноз при рассеянном склерозе. В кн.: Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. (ред.). Рассеянный склероз и дру-

гие демиелинизирующие заболевания. М.: Миклош, 2004: 158–180.

3. Завалишин И.А., Гулевская Т.С., Моргунов В.А. и др. Псевдотуморозное течение рассеянного склероза (клинико-морфологическое исследование). Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова, прилож. «Рассеянный склероз» 2007; 4: 79–83.

4. Михалина З.П., Ткачев С.И., Трофимова О.П. и др. Лучевая терапия в комбинированном и комплексном лечении метастазов в головной мозг: основные этапы, перспективы. В сб.: X Российский Онкологический Конгресс. ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2008.

5. Annesley-Williams D., Farrell M. A., Staunton H., Brett F.M. Acute demyelination, neuropathological diagnosis, and clinical evolution. J. Neuropathol Exp. Neurol. 2000; 59: 477–489.

6. Brandes A.A., Tosoni A., Spagnolli F. et al. Disease progression or pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy treatment: Pitfalls in neurooncology. Neuro-oncology 2008; 15: 361–367.

7. Ciaudo-Lacroix C., Lapresle J. Pseudo-tumoral form of delayed radionecrosis of the brain. Ann. Med. Interne 1985; 136: 137–141.

8. Fujii T., Misumi S., Shibasaki T. et al. Treatment of delayed brain injury after pituitary irradiation. No Shinkei Geka 1988; 16: 241–247.

9. Kumar A.J., Leeds N.E., Fuller G.N. et al. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. Radiology Nov. 2000; 217: 377–384.

10. Lucchinetti C.F., Gavrilova R.H., Metz I. et al. Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. Brain 2008; 131: 1759–1775.

11. Poser S., Luer W., Bruhn J. et al. Acute demyelinating disease. Classification and non-invasive diagnosis. Acta Neurol. Scand. 1992; 86: 579–585.

12. Seewann A., Enzinger C., Barkhof F. et al. MRI characteristics of atypical idiopathic inflammatory demyelinating lesions of the brain. J. Neurol. 2008; 255: 1–10.

13. Sugita Y., Terasaki M., Shigemori M. et al. Acute focal demyelinating disease simulating brain tumors: histopathologic diagnosis for an accurate diagnosis. Neuropathology 2001; 21: 25–31.

14. Zagzag D., Miller D.C., Kleinman G.M. et al. Demyelinating disease versus tumor in surgical neuropathology: clues to a correct pathological diagnosis. Am. J. Surg. Pathol. 1993; 17: 537–545.

15. Zrando L.A., Domingues R.C. MR spectroscopy of the brain. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004.

Cerebral radio-necrosis in a patient with pseudo-tumoral multiple sclerosis

O.E. Guryanova, N.I. Stoyda, R.N. Kononov, I.A. Zavalishin

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

Key words: multiple sclerosis, tumor-like course, cerebral radionecrosis

A pseudo-tumoral course of multiple sclerosis is very rare. In the paper, a morphologically confirmed case of multiple sclerosis with a pseudo-tumoral course is described. A radiation treatment (because of a misdiagnosis of cerebral tumor) resulted in

radio-necrosis of the cerebral tissue. Presented are the experience of treatment of this patient, differential diagnosis and efficacy of the long-term hormone therapy.

Контактный адрес: Гурьянова Оксана Евгеньевна — врач научно-консультативного отделения Научного центра неврологии РАМН. Москва 125367, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел.: +7 (495) 490-22-07; e-mail: okguryanova@yandex.ru

Н.И. Стойда — канд. мед. наук, науч. сотр. 6-го неврологического отделения НЦН РАМН;

Р.Н. Коновалов — канд. мед. наук, старш. науч. сотр. отделения лучевой диагностики НЦН РАМН;

И.А. Завалишин — докт. мед. наук, проф., зав. 6-м неврологическим отделением НЦН РАМН (Москва)

20-летний юбилей кафедры нервных болезней факультета последипломного профессионального образования врачей Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

В.Л. Голубев

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Москва)



Коллектив кафедры нервных болезней ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. В первом ряду в центре – зав. кафедрой профессор В.Л. Голубев

Для того, чтобы лучше понять современную жизнь нашей кафедры, необходим небольшой исторический экскурс в ее прошлое. Кафедра нервных болезней факультета последипломного профессионального образования врачей (ФППОВ) была организована в 1990 г. на основании приказа ректора Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова и на базе отдела патологии вегетативной нервной системы (ВНС) этой академии. Таким образом, отдел патологии (ВНС) был историческим предшественником кафедры. Сегодня ее преподавательский состав в своей педагогической и научной деятельности представляет самостоятельную неврологическую школу, созданную академиком РАМН и РАЕН заслуженным деятелем науки РФ профессором Александром Моисеевичем Вейном.

В 2008 г. отделу патологии ВНС исполнилось 50 лет. Его основателем был известный невролог академик РАМН

и член-корреспондент РАН СССР профессор Николай Иванович Гращенко. С 1970 по 2003 г., то есть более 30 лет, отделом руководил ученик Н.И. Гращенко – профессор А.М. Вейн.

После кончины профессора А.М. Вейна в 2003 г. кафедру возглавил его ученик – профессор Валерий Леонидович Голубев. В дальнейшем кафедра территориально «отпочковалась» от отдела патологии ВНС, «покинув» клинику нервных болезней на улице Россолимо. Основной клинической базой стала ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко (ул. Лосиноостровская, д. 43), где кафедра и располагается с 2007 г. по настоящее время.

Созданная профессором А.М. Вейном кафедра заметно отличается от других неврологических кафедр Москвы по целому ряду признаков, и причина тому – в вышеупомянутой «родословной». Помимо классических неврологиче-

ских проблем на кафедре «по научному наследству» продолжают исследования ВНС и ее расстройств. По существу, разработка этой проблемы и внедрение результатов исследований ВНС при создании кафедры не приостанавливались и продолжают до сих пор. Результаты соответствующих клинико-экспериментальных исследований опубликованы в целом ряде монографий, среди которых «Вегетативные расстройства (клиника, диагностика, лечение)», выдержавшая четыре издания. Ее последний переработанный и обновленный тираж, подготовленный совместными усилиями сотрудников кафедры и отдела патологии ВНС, вышел в 2010 г.

Сотрудники кафедры имеют богатый опыт работы в созданном А.М. Вейном научно-методическом Центре вегетативной патологии, где прошли обучение неврологи из многих регионов России. По инициативе А.М. Вейна была организована первая в России клиника вегетативных расстройств (отделение вегетативных расстройств на базе ЦКБ № 33), успешно работающая в настоящее время под кураторством кафедры. Состоявшиеся исследования ВНС носили ярко выраженный междисциплинарный характер, так как проводились совместно с интернистами, гинекологами, кардиологами, гастроэнтерологами, эндокринологами и представителями других медицинских специальностей.

Другим традиционным направлением в научной и педагогической деятельности кафедры являются сомнологические исследования. Вопросы физиологии и патологии сна и бодрствования всегда были одними из приоритетных — сначала в отделе патологии ВНС, затем — на кафедре нервных болезней. В свое время А.М. Вейн организовал первый в России Центр сомнологических исследований, известный как у нас в стране, так и за рубежом и функционирующий в настоящее время на базе ЦКБ № 33.

Руководит сомнологическим центром и курсом сомнологии при кафедре академик РАЕН профессор Яков Иосифович Левин. Особое внимание уделяется различным патологическим процессам, возникающим во время сна. Это новое направление в медицине, которое было названо профессором А.М. Вейном медициной сна. На курсах сомнологии при кафедре постоянно проходят обучение неврологи, желающие совершенствовать свои знания в этой бурно развивающейся области.

Третьим традиционным направлением работы кафедры, также заданным профессором А.М. Вейном, является изучение неврологических аспектов психогенных расстройств нервной системы. Это оригинальное направление исследований в последние годы успешно курирует профессор Галина Михайловна Дюкова, которая, кроме того, выполняет функции ученого секретаря кафедры. Своим уникальным опытом она делится с курсантами, интернами, ординаторами, сотрудниками кафедры, врачами больницы. Это направление также носит междисциплинарный характер и развивается в тесном сотрудничестве с другими терапевтическими кафедрами нашего вуза.

Профессор А.М. Вейн всегда проявлял особый интерес к органическим заболеваниям нервной системы, особенно под углом зрения функциональной неврологии. Его всегда интересовало, как влияет текущее функциональное состояние мозга на механизмы симптомообразования при таких органических заболеваниях, как рассеянный склероз, паркинсонизм, инсульт, эпилепсия. Особенно его занимали заболевания, характеризующиеся пароксизмаль-

ностью проявлений и колебаниями симптомов (гиперкинезы, эпилепсия, пароксизмальные дискинезии, панические атаки, мигрень, обмороки и др.).

Кроме базисных функциональных состояний в цикле «бодрствование — сон», в которых различные заболевания проявляются по-разному, А.М. Вейн исследовал и другие функциональные состояния, связанные с различными функциональными нагрузками, в том числе физическими, эмоциональными, интеллектуальными, фармакологическими и пр. Такой подход к неврологическим заболеваниям А.М. Вейн называл «фирменным» для отдела вегетативной патологии и для кафедры нервных болезней. Эта исследовательская методология сохранилась на кафедре. Она дополняется и своеобразной методологией преподавания, проведения конференций и клинических разборов. Все профессора кафедры прошли этапы профессионального роста от аспиранта отдела до профессора кафедры и являются апологетами и проводниками той неврологической школы, в которой были воспитаны.

Мощный преподавательский состав кафедры включает девять профессоров, одного доцента, являющегося доктором медицинских наук, трех ассистентов (все — кандидаты медицинских наук), двух лаборантов.

Все профессора руководят диссертационными исследованиями и являются высоко компетентными специалистами в разных областях неврологии. Каждый из них обладает уникальным опытом в какой-либо области и курирует одно или два научных направления на кафедре. Например, профессор Андрей Борисович Данилов изучает проблемы боли и вегетативных расстройств. В последнее время к изучению этого вопроса успешно подключился доцент кафедры доктор медицинских наук Алексей Борисович Данилов. Он внедрил в практику новую форму работы с пациентами, страдающими различными болевыми синдромами — школу головной боли.

Профессор Елена Глебовна Филатова — авторитет в проблеме нейроэндокринных заболеваний, и кроме того, она успешно курирует вопросы алгологии и является заведующим Клиникой головной боли, носящей имя А.М. Вейна.

Профессор Ольга Владимировна Воробьева, выполняющая функции заведующего учебной частью кафедры, занимается «пароксизмальным мозгом», а также разрабатывает вегетативную проблематику. Профессор Дина Мироновна Меркулова — известный знаток заболеваний периферической нервной системы и нервно-мышечной патологии, а профессор Ольга Ратмировна Орлова — экстрапирамидных расстройств.

Конечно, такое разделение научных интересов и приоритетов носит достаточно условный характер, так как во всех перечисленных направлениях работы кафедры постоянно принимают активное участие все без исключения ее сотрудники.

Заведующий кафедрой профессор В.Л. Голубев, который постоянно курирует научные исследования, посвященные экстрапирамидным расстройствам и гиперкинетическим синдромам, сумел организовать слаженную работу коллектива и обеспечить преемственность и творческое развитие исследований, начатых профессором А.М. Вейном. Созданы две дополнительные клинические базы кафедры (ГКБ № 20 и ГКГ ФСБ), расширена тематика обучающихся

курсов. Для московских неврологов стали проводиться дополнительные циклы тематического усовершенствования по таким проблемам как альгология, синдром вегетативной дистонии. Планируются циклы, посвященные расстройствам движений. В течение нескольких последних лет профессор О.Р. Орлова, В.Л. Голубев и другие сотрудники кафедры успешно проводят образовательные циклы под названием «Эстетическая неврология».

В.Л. Голубев неоднократно награждался почетными грамотами Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Министерства здравоохранения Российской Федерации. Он также имеет награду Московской городской думы «За заслуги перед городским сообществом». В 2009 г. за заслуги в области неврологии он получил официальное приглашение войти в состав членов Атлантико-Евросредиземноморской медицинской академии (АЕМ AMS) и с 2010 г. избран ассамблеей этой академии ее действительным членом. Последняя его монография «Неврологические синдромы» была признана лучшей монографией года в ММА им. И.М. Сеченова.

Профессор В.Л. Голубев является главным редактором журнала «Лечение заболеваний нервной системы», членом редколлегии центральных неврологических изданий, членом специализированного ученого совета, членом правления Всероссийского и Московского неврологического обществ.

Большинство профессоров кафедры также являются членами различных международных неврологических организаций, членами редколлегии неврологических журналов, ученых советов.

Основной контингент обучающихся на кафедре — московские неврологи. Кафедра имеет богатый опыт проведения различных обучающих циклов, главный из которых — сертификационный — «Основные заболевания нервной системы». К циклам тематического усовершенствования, которые много лет регулярно проходят на кафедре, относятся «Неврологические синдромы» и «Этиология и терапия нервных болезней». Обучение врачей московского департамента здравоохранения проводится на бесплатной основе. Врачи ведомственных учреждений и учреждений федерального подчинения обучаются на коммерческой основе.

Кафедра старается сохранить связь с врачами, прошедшими обучение на разных циклах: они постоянно получают необходимую консультативную помощь. Для неврологов Москвы ежегодно проводятся обучающие научно-практические конференции (лекции, семинары, школы, мастер-классы, клинические разборы) в Доме ученых РАН («Вейновские чтения»). С прошлого года проводятся тематические конференции и для врачей более широкого профиля, которые также планируются как периодические: «Вегетативные и психосоматические расстройства в общей медицинской практике» и «Расстройства движений». Значительная часть курсантов повторно проходят обучение на кафедре (дважды, трижды и даже большее число раз), что говорит о высоком рейтинге кафедры среди профессионалов-неврологов.

Для обучения врачей-неврологов в регионах на кафедре вновь возобновляется практика выездных сертификационных циклов «Основные заболевания нервной системы» (144 учебных часа), которые активно осуществлялись с самого начала создания кафедры. Такие циклы были проведены многократно в Туле, Андижане, Ижевске, Луганске, Вологде, Нижнем Новгороде, Рязани, Воронеже, Рыбинске и других городах России.

На кафедре постоянно проходят обучение 15–25 ординаторов и интернов (выпускники ММА и медицинских институтов из разных регионов России). На втором году обучения ординаторы кафедры получают возможность участвовать в научной работе коллектива.

Ежегодно на кафедре присутствуют 10–15 аспирантов, которые завершают свое обучение успешной защитой диссертаций.

Научные достижения кафедры публикуются в периодических научных изданиях и монографиях, докладываются на заседаниях Московского научного общества неврологов. Имеются утвержденные патенты и гранты для научных исследований.

Постоянно проводится работа по воспитанию молодых научных кадров. Ежегодно для студентов сотрудники кафедры читают элективный цикл лекций. Основным требованием к лекциям является творческий, нестандартный, неформальный, максимально заинтересованный подход к их тематике и форме проведения. В качестве примеров можно привести циклы лекций «Пароксизмальный мозг», «Язык тела», «Катастрофы сознания», «Загадочное плацебо», «Миастения: мистика и реальность» и т. д.

Лечебная деятельность кафедры осуществляется на базе ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко, ЦКГ ФСБ, неврологического и вегетологического отделений ГКБ № 33, городского сомнологического центра. Практикуются регулярные профессорские обходы в неврологических отделениях, амбулаторные приемы пациентов (в том числе совместно с курсантами), разнообразные формы консультативной помощи.

Сотрудники кафедры участвуют в деятельности международных неврологических общественных организаций (различных европейских и других академий, международных научных ассоциаций). Кафедра ежегодно организует конференции, на которые приглашает в том числе и зарубежных исследователей.

Кафедра издает периодический журнал «Лечение нервных болезней», который бесплатно получают все желающие неврологи.

Осенью этого года кафедре нервных болезней ФППОВ исполняется 20 лет. Она подошла к этому юбилею в полном составе, имея заслуженный авторитет и высокий рейтинг среди неврологов Москвы и других регионов России. Ее сотрудники полны желания работать на благо московской и отечественной неврологии, делать все возможное для пациентов, которые ждут от нее помощи.

I Российско-Белорусская научно-практическая конференция по нейростоматологии «Болевые синдромы в области головы, лица и полости рта»

Е.В. Байдина

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

9-10 сентября 2010 г. в Смоленске состоялась I Российско-Белорусская научно-практическая конференция по нейростоматологии «Болевые синдромы в области головы, лица и полости рта». Конференция стала первым международным мероприятием, проведенным совместно с Республиканским научно-практическим центром неврологии и нейрохирургии МЗ Республики Беларусь под эгидой Международной ассоциации организаций в области неврологии и нейронаук. Организаторами конференции стали Научный центр неврологии РАМН, Смоленская государственная медицинская академия, Московский государственный медико-стоматологический университет, Общество по изучению боли и Общество по изучению головной боли.



Нейростоматология — направление современной медицины, объединяющее неврологию и стоматологию, нацеленное на своевременную диагностику и эффективное лечение невrogenных болевых расстройств в области головы, лица и полости рта. Первые исследования по этой проблеме производились в 30–40-е гг. прошлого века в Московском стоматологическом институте. Они стали одним из замечательных примеров междисциплинарного взаимодействия, фундамент которого

заложили отечественный невролог В.В. Михеев и стоматолог Л.Р. Рубинин.

Сам термин «нейростоматология» был предложен профессором В.Е. Гречко, который с 1972 г. возглавлял кафедру нервных болезней стоматологического факультета Московского медицинского стоматологического института и чрезвычайно много сделал для становления этой дисциплины. В 1987 г. на базе ГКБ № 50 г. Москвы было организовано специализированное нейростоматологическое отделение.

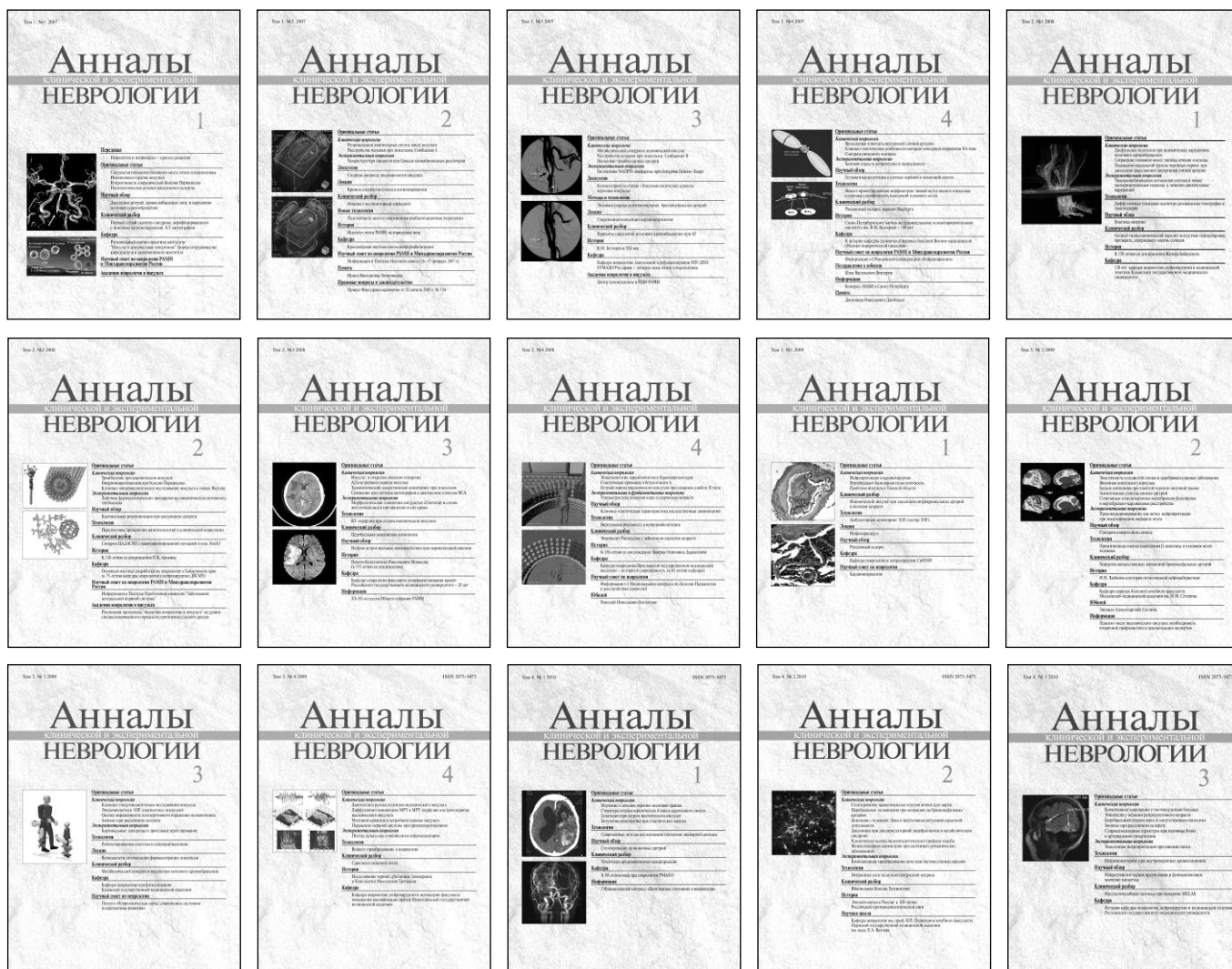
Сегодня нейростоматология — перспективное и активно развивающееся направление современной медицины, разрабатываемое в различных высших медицинских учреждениях России. О широкой распространенности болевых синдромов в области головы лица и шеи можно говорить даже при отсутствии данных официальной статистики, в качестве примера достаточно привести популяционное исследование Научного центра неврологии РАМН, проведенное на случайной выборке из открытой популяции в одном из районов Москвы: из ста обследованных невралгией тройничного нерва страдали три его жителя.

Актуальность и многогранность проблемы болевых расстройств в области головы, лица и полости рта вкупе с накопленными в этой области знаниями и опытом, обусловили необходимость и своевременность проведения первой конференции с международным участием на эту тему. В Смоленске собрались около 500 слушателей из различных областей и городов России и Белоруссии. Среди них были неврологи, стоматологи, нейрохирурги, терапевты и педиатры.

Программа конференции была очень насыщенной: в более чем 40 заявленных докладах освещались актуальные проблемы и основные научные достижения в диагностике первичных и вторичных болевых синдромов в области головы, лица и полости рта в Российской Федерации и Республике Беларусь. Большое внимание было уделено диагностике и лечению острых и хронических головных болей, миофасциального болевого синдрома и дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, особенностям головных и лицевых болей в детском возрасте, фармакологическим и нефармакологическим методам лечения головных и лицевых болей, организации помощи пациентам с головными и лицевыми болями, реабилитации больных с нейростоматологической патологией.

Доклады продемонстрировали широту научных интересов, значимость результатов проделанной работы и масштабность новых исследований в нейростоматологии. Объединив неврологов, стоматологов, нейрохирургов и педиатров, конференция еще раз подтвердила, что при совместном усилии специалистов различных областей медицины возможно достижение значимых результатов, направленных на борьбу с тяжелым недугом.

Контактный адрес: Байдина Екатерина Вадимовна — кан. мед. наук, старш. науч. сотр. научно-организационного отдела НЦН РАМН. Москва 125367, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел.: +7 (499) 740-80-79; e-mail: nko@neurology.ru



ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии» публикует статьи по всем проблемам заболеваний центральной и периферической нервной системы, фундаментальных нейронаук, истории неврологии, деятельности неврологических кафедр страны, а также по смежным с другими медицинскими специальностями проблемам.

В журнале публикуются передовые и оригинальные статьи, научные обзоры, лекции, клинические разборы, дискуссионные точки зрения, письма в редакцию и другие материалы. Все представляемые материалы проходят обязательное рецензирование и обсуждаются редакционной коллегией.

Общие правила. Рукопись должна быть представлена в двух экземплярах, напечатана 12-м кеглем через два межстрочных интервала на одной стороне белой бумаги форматом А4 (210 x 295 мм) с полями 2,5 см со всех сторон текста. Она должна включать: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова и сокращенный заголовок; 4) введение; 5) материалы и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) библиографический указатель; 9) таблицы; 10) подписи к рисункам; 11) иллюстрации.

К рукописи в обязательном порядке прилагается электронная версия, идентичная печатной, — на электронном носителе либо в виде файла (файлов), присланного в редакцию по электронной почте.

К статье необходимо приложить официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть подпись научного руководителя или иного официального лица, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице — подпись ответственного (корреспондирующего) автора.

Титульный лист должен содержать: 1) название статьи — информативное и достаточно краткое; 2) фамилии и инициалы авторов; 3) полное название учреждения, в котором выполнялась работа; 4) фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес с индексом, номера телефонов и факса, адрес электронной почты автора, ответственного за контакты с редакцией; 5) сокращенный заголовок (колонтитул) для помещения в верхней части страницы журнала.

Резюме печатается на отдельной странице, оно должно быть четким, информативным, компактным и полностью отражать основное содержание статьи. В нем следует избегать неконкретных выражений типа «в статье обсуждаются вопросы...», «разбирается проблема...» и т.п. Объем резюме — не более 200–250 слов. На этой же странице помещаются **ключевые слова** (от трех до десяти), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Обязательно представление резюме **на английском языке**, включая название статьи и учреждений, фамилии авторов и ключевые слова (при необходимости этот текст будет редактироваться).

Текст. Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10–12 страниц, объем клинических разборов – 5–8 страниц, объем лекций и научных обзоров – 12–15 страниц.

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

Введение. В нем формулируются цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые и по возможности недавние публикации.

Материалы (характеристика больных) и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных лиц), характеристика экспериментального материала, четко описываются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. Описание методов исследования должно давать возможность их воспроизведения. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указываются производитель и страна.

Результаты работы. Представляются в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией надо представлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ). Место, где в тексте должны быть помещены рисунок или таблица, отмечается на поле страницы квадратом, в котором дается номер рисунка или таблицы.

Обсуждение. В данном разделе необходимо обобщить и подчеркнуть новые и наиболее важные аспекты результатов проведенного исследования, обязательно в сопоставлении с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», а также дублировать подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение. При сравнительно небольшом объеме статьи разделы «Результаты» и «Обсуждение» могут быть объединены.

Таблицы. Каждая из них печатается на отдельной странице через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (при необходимости в таблицах можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. В таблицах желательно указывать статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и значимости полученных различий.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) представляются в двух экземплярах. Фотографии должны быть выполнены в гляцевом варианте, представлены на электронном носителе с разрешением не менее 300 dpi (1:1). На оборотной стороне иллюстраций мягким карандашом необходимо указать фамилию автора (только первого), номер рисунка, обозначить его верх. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Подписи к иллюстрациям. Печатаются на отдельной странице через два межстрочных интервала с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку

состоит из его названия и легенды, разъясняющей части рисунка, символы, стрелки и другие детали, которые могут быть неясны широкой аудитории читателей. В подписях к микрофотографиям указываются окраска (при необходимости) и степень увеличения.

Библиография (список литературы) печатается на отдельном листе или листах через два межстрочных интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются по алфавитному принципу: сначала отечественные авторы (или зарубежные, чьи работы опубликованы на русском языке), затем – зарубежные. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов при этом приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В списки литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

Порядок составления списка следующий: а) автор(ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до четырех человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). Если в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город, где она издана, после двоеточия – название издательства, после запятой – год издания. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В кн.» («In») и фамилия(и) автора(ов) или редактора(ов), затем название книги и ее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводятся сокращенное название журнала и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – номер отечественного журнала (для иностранных журналов номер тома), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц.

Примеры библиографического оформления источников:

Книги

1. Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. М.: Медицина, 1987.
2. Вольф П. Эпилепсия чтения. В кн.: Темин П.А., Никанорова М.Ю. (ред.) Диагностика и лечение эпилепсий у детей. М.: Можайск-Терра, 1997: 188–195.
3. Harding A.E. The hereditary ataxias and related disorders. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984.
4. Goldman S.M., Tanner C. Etiology of Parkinson's disease. In: Jankovic J., Tolosa E. (eds.) Parkinson's disease and movement disorders. 3d ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998: 133–158.

Журналы

1. Сергеев Д.В., Лаврентьева А.Н., Кротенкова М.В. Методика перфузионной компьютерной томографии в диагностике острого

ишемического инсульта. *Анналы клин. и эксперим. неврологии* 2008; 3 (2): 30–37.

2. Block W., Karitzky J., Traber F. et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the primary motor cortex in patients with motor neuron disease. *Arch. Neurol.* 1998; 55: 931–936.

Тезисы докладов

1. Веделаев В.Р., Петров Н.Ю., Ростиславский Н.А. и др. Клинические и биохимические особенности миодистрофии Дюшенна. В сб.: *Миология на рубеже веков. Мат–лы 2-й Всерос. научно-практич. конф.* М., 12–14 июля, 1990: 14–15.

2. Markova E.D., Miklina N.I., Slominsky P.A. et al. Phenotypic polymorphism in large Russian families with dopa-responsive dystonia. In: *Eur. J. Neurol.* 2005; 12 (Suppl. 2: Proceedings of the IX Congress of the European Federation of Neurological Societies): A99–A100.

Электронные публикации и базы данных

1. Shulman L.M., Gruber-Baldini A.L., Anderson K.E. et al. The evolution of disability in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2008: epub ahead.

2. Ataxia. <http://www.wemove.org/ataxia/>

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал либо сборник, не принимаются.

Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

Уважаемые подписчики!

Напоминаем Вам, что в 2010 – 2011 гг.

во всех почтовых отделениях РФ

продолжается подписка на журнал

«Анналы клинической и экспериментальной неврологии»

Подписной индекс в каталоге «Пресса России»

29662

на 1-е полугодие – с 1 сентября до конца ноября;

на 2-е полугодие – с 1 апреля до конца мая.

Стоимость подписки на 2011 год:

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.

Подписку можно также осуществить через редакцию журнала.

Для этого необходимо заполнить реквизиты и оплатить квитанцию.

Получатель платежа:

ЗАО «РКИ Соверо пресс»

119435 г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2/6

Р/с 40702810500170000407

В ОАО «Банк Москвы» (отделение «Хамовническое»)

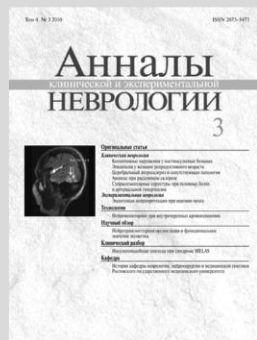
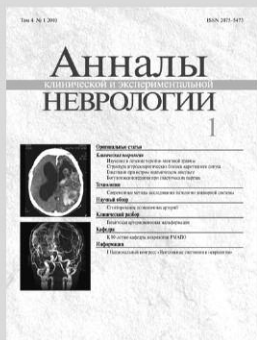
К/с 30101810500000000219

ИНН 7704193721 БИК 044525219

КПП 770401001

Тел./ факс: (499) 159-64-26, (499) 159-94-77 E-mail: soveropress@bk.ru

Подписка на сайте <http://www.soveropress.ru>





www.elsevier.com/locate/jbiotec
www.sciencedirect.com

Универсальный антигипоксант и антиоксидант, применяющийся в комплексной терапии различных неврологических и метаболических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, ЧМТ, энцефалопатия различного генеза):**
1000-2000 мг энурегитена каптола (до 5 мг/мл) 10-14 дней, далее по 400-800 мг энурегитена (до 5 мг/мл) 10 дней, затем по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия, в том числе диабетическая полинейропатия:**
400-2000 мг энурегитена каптола (до 5 мг/мл) 10-20 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель
- **Заживление ран (трофические язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения):**
800-2000 мг энурегитена каптола (до 5 мг/мл) 10-20 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель

Доля зависит от степени тяжести и выраженности симптомов заболевания.

Информация для специалистов здравоохранения.
Полная информация о применении и противопоказаниях в инструкции.
ООО «Ниссайд» Дистрибуция Санкт-Петербург
115049 г. Москва, ул. Шаболова, 10, корпус 2, 4 этаж.
Телефон: +7 (495) 333 05 11, Факс: +7 (495) 502 16 29.

For requests for further information, contact the author at thomas.hartmann@uni-erlangen.de.
 Manuscript received 21.12.2016; revised manuscript received 11.01.2017; accepted manuscript received 11.01.2017.
 Copyright © 2017 John Wiley & Sons, Ltd.
J. Forecast. **36**, 1–12 (2017). DOI: 10.1002/for

Цераксон
ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

**Инновационный нейропротектор
с доказанной эффективностью**

- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте
- Способствует восстановлению неврологических нарушений при инсульте и ЧМТ
- Улучшает когнитивную функцию

[illegible]

В 1 6 12

Нейробион

Тройная комбинация
в победе над болью

B1 B6 B12

Высокая эффективность
в лечении болевых синдромов

Содержание трех витаминов
B1, B6 и B12 в таблетированной
и ампулированной формах

Полная преемственность лечения
в стационаре и поликлинике



ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»
РФ, 119048 Москва, ул. Усачева, д.33, стр.4
Тел: +7 (495) 933 5511, Факс: +7 (495) 502 1625
www.nycomed.ru