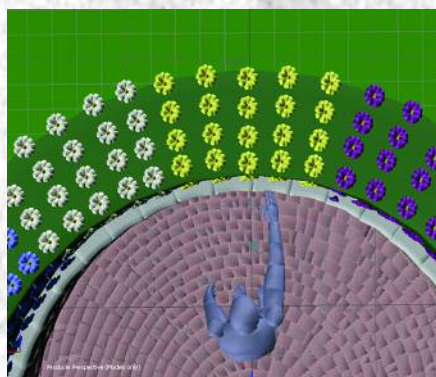
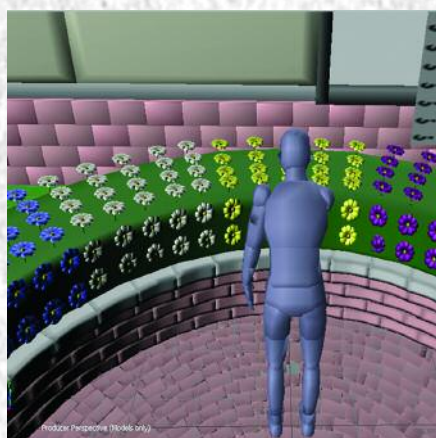


Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

4



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Эпидемиология паркинсонизма в Красноярском крае

Спастическая кривошея и ботулотоксин А

Острый период ишемического инсульта при сахарном диабете II типа

Экспериментальная и фундаментальная неврология

Ультраструктура синапсов коры в старческом возрасте

Научный обзор

Клинико-генетическая характеристика наследственных ламинопатий

Технологии

Виртуальная реальность в нейрореабилитации

Клинический разбор

Энцефалит Расмуссена с дебютом во взрослом возрасте

История

К 150-летию со дня рождения Ливерия Осиповича Даркшевича

Кафедра

Кафедра неврологии Ярославской государственной медицинской академии – история и современность (к 65-летию кафедры)

Научный совет по неврологии

I Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений

Юбилей

Николай Николаевич Боголепов



Журнал
издается
ГУ НЦН РАМН
и фармацевтической
компанией
«Никомед»
в рамках
совместной
программы
«Академия
неврологии
и инсульта»



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. Исмагилов

Е.И. Гусев

Л.Б. Лихтерман

С.А. Лимборская

К.В. Лядов

В.В. Машин

М.М. Одинак

П.И. Пилипенко

С.В. Прокопенко

В.И. Скворцова

А.А. Скоромец

А.И. Федин

И.Д. Столяров

Л.А. Черникова

Л.Г. Хаспеклов

В.И. Шмырев

В.П. Чехонин

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

Том 2. №4 2008

Учредители: ГУ НЦН РАМН, ЗАО «РКИ Соверо пресс».

© Издатель ЗАО «РКИ Соверо пресс». Шеф-редактор В.Б. Тараторкин, арт-директор О.Н. Валентинов, редакторы: М.И. Лаптева и В.Н. Шмельков, верстка: Е.В. Анферова.
Россия, 107023 г. Москва, Барабанный пер., 8 А. Телефон-факс: 988 64 77, e-mail: mail@soveropress.ru, www.soveropress.ru

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия 16 февраля 2007 года. Свидетельство о регистрации ПИ №ФС77-27224.

Журнал включен решением президиума ВАК РФ 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.

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

Журнал рецензируемый, выходит 4 раза в год, тираж: 3 000. Подписной индекс в каталоге «Пресса России»: 29 662.

На 1-й с. обложки: рис. З.А. Б из статьи К.А. Устиновой и Л.А. Черниковой (с. 37).

В номере:

Оригинальные статьи

4

Клиническая неврология

Эпидемиология паркинсонизма в Красноярском крае

Д.В. Похабов, В.Г. Абрамов, Ю.В. Нестерова – Красноярский государственный медицинский университет; Центр неврологии и нейрореабилитации Енисейской клинической больницы Сибирского окружного медицинского центра, Красноярск

Изменение характера дистонического гиперкинеза у больных спастической кривошеей под влиянием повторных инъекций ботулотоксина типа А 10

С.А. Лихачев, Т.Н. Чернуха – Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Республика Беларусь

Острый период ишемического инсульта при сахарном диабете II типа 17

А.И. Ермолаева – Медицинский институт Пензенского государственного университета, Пенза

Экспериментальная и фундаментальная неврология 22

Ультраструктура синапсов коры большого мозга человека в старческом возрасте

Н.Н. Боголепов – Научный центр неврологии РАМН, Москва

Научный обзор 28

Клинико-генетическая характеристика наследственных ламинопатий

Е.Л. Дадали, Д.С. Билева, И.В. Угаров – Медико-генетический научный центр РАМН, Москва; Кафедра генетики медико-биологического факультета Российского государственного медицинского университета, Москва

Технологии 34

Виртуальная реальность в нейрореабилитации

К.И. Устинова, Л.А. Черникова – Центральный Мичиганский университет, США; Научный центр неврологии РАМН, Москва

Клинический разбор	40
---------------------------	----

Энцефалит Расмуссена с дебютом во взрослом возрасте

А.С. Котов, И.Г. Рудакова, С.В. Котов, Ю.А. Белова –

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

История	45
----------------	----

К 150-летию со дня рождения Ливерия Осиповича Даркшевича

Н.Х. Амиров, М.Ф. Исмагилов, А.С. Созинов, Э.И. Богданов – Казанский государственный медицинский университет, Казань

Кафедра	49
----------------	----

Кафедра неврологии Ярославской государственной медицинской академии – история и современность (к 65-летию кафедры)

Н.Н. Спирин, Н.В. Пизова, Е.Г. Шипова, Д.С. Касаткин

Научный совет по неврологии	52
------------------------------------	----

I Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений

Юбилей	54
---------------	----

Николай Николаевич Боголепов

Эпидемиология паркинсонизма в Красноярском крае

Д.В. Похабов, В.Г. Абрамов, Ю.В. Нестерова

Красноярский государственный медицинский университет

Центр неврологии и нейрореабилитации Енисейской клинической больницы Сибирского окружного медицинского центра, Красноярск

Авторы представляют 5-летний опыт ведения регистра паркинсонизма в Красноярском крае. Регистр включает 826 больных с различными формами паркинсонизма. Абсолютное большинство выявленных случаев (79,1%) приходится на болезнь Паркинсона (БП), реже встречаются сосудистый (11,3%) и нейролептический паркинсонизм (2,1%), а также нейродегенеративные заболевания из группы «паркинсонизм-плюс» (в сумме 2,9%). Распространенность БП в Красноярске составляет 62,72 на 100 тысяч населения и 261,25 на 100 тысяч населения старше 65 лет, что соответствует данным в других популяциях; в то же время более низкие показатели по Красноярскому краю (22,57 на 100 тысяч населения и 100,32 на 100 тысяч населения старше 65 лет) свидетельствуют, наиболее вероятно, о низкой выявляемости данной патологии в лечебно-профилактических учреждениях первичного звена края. Отмечен более ранний дебют БП у пациентов, работавших в химической промышленности ($62,27 \pm 5,69$ лет), а также у ветеринаров и животноводов ($57,54 \pm 4,91$), что может служить подтверждением обсуждаемой в литературе связи БП с некоторыми нейротоксинами, используемыми в сельском хозяйстве. Зарегистрирована высокая распространенность когнитивных расстройств различной степени выраженности при БП (суммарно – у 79,2% больных), причем большая частота и степень тяжести когнитивных расстройств отмечена при акинетико-ригидной форме заболевания.

Ключевые слова: паркинсонизм, болезнь Паркинсона, регистр, эпидемиология, Красноярский край.

Паркинсонизм различного генеза в силу его высокой распространенности давно стал предметом многочисленных эпидемиологических исследований [3]. Разброс показателей распространенности паркинсонизма по данным различных работ достаточно внушителен – от 384 случаев на 100 000 населения старше 65 лет до 15% среди лиц указанного пожилого возраста [3]. На долю болезни Паркинсона приходится около 80% случаев синдрома паркинсонизма, который в сочетании с другими синдромами может отмечаться и при ряде других заболеваний [1, 2]. БП встречается повсеместно, а ее частота варьирует между 100 и 250 случаями на 100 000 населения, заметно увеличиваясь с возрастом и достигая 1700 случаев на 100 000 населения старше 65 лет [5]. Согласно данным The Working Group on Parkinson Disease, в 2007 году в мире насчитывалось 6,3 млн. человек с диагнозом БП, где 1 из каждых 10 пациентов был моложе 50 лет.

Распространенность заболевания – это общее число лиц в популяции, страдающих данной патологией на фиксированный момент времени. Распространенность зависит от заболеваемости и продолжительности жизни пациентов. Частота заболевания в популяции определяется либо по числу обращений пациентов в медицинские учреждения региона и опирается на данные регистра больных в этих учреждениях, либо по результатам активного скрининга всего населения региона [3].

Анализ на основе числа обращений зависит от нескольких факторов. Это прежде всего профессиональная компетенция неврологов, ведущих прием больных с паркинсонизмом, умение врачей ориентироваться в многочисленных клиничко-диагностических аспектах данной патологии. Второй, но не по значимости, важный фактор – ведение регистрации всех пациентов с паркинсонизмом, обращающихся в данное лечебное учреждение. Несомненно, лучшим вариантом такой регистрации является создание единой компьютерной базы данных по больным с фиксацией

таблица 1: Нозологический состав пациентов, страдающих паркинсонизмом

Нозологическая форма	Код МКБ	Абсолютное число	Процент
Болезнь Паркинсона	G 20	653	79,06
Дегенеративная болезнь базальных ганглиев, неуточненная (микст-формы?)	G 23.9	9	1,09
Ювенильный паркинсонизм	G 20	5	0,61
Сосудистый паркинсонизм, все виды	G 22*	93	11,26
Нейролептический паркинсонизм	G 21.1	17	2,06
Токсический паркинсонизм, вызванный интоксикацией марганцем	G 21.2	1	0,12
Нормотензивная гидроцефалия с паркинсоническим синдромом	G 22*	14	1,69
Болезнь Альцгеймера с паркинсоническим синдромом	G 22*	5	0,61
Болезнь диффузных телец Леви	G 23.8	11	1,33
Кортико-базальная дегенерация	G 23.8	3	0,36
Мультисистемная атрофия	G 23.2	7	0,85
Прогрессирующая надъядерная офтальмоплегия	G 23.1	3	0,36
Гепатолентикулярная дегенерация	G 22*	5	0,61
Всего		826	100

всех нюансов анамнеза, развития заболевания и назначаемой терапии.

Цель настоящей работы – представить наш собственный опыт ведения регистра паркинсонизма в Красноярском крае.

Характеристика больных и методов исследования

В Красноярском крае в течение 5 лет существует служба оказания помощи больным с паркинсонизмом и экстрапирамидной патологией, включающая в себя амбулаторный кабинет и стационарное отделение. Эта служба базируется в клинике кафедры нервных болезней Красноярского государственного медицинского университета и Центра неврологии и нейрореабилитации Енисейской клинической больницы ФГУ «Сибирский окружной медицинский центр». Информация по каждому пациенту с учетом всех посещений вносится в сформированную базу данных. В установке программы регистра больных, усовершенствованного нами в процессе работы, а также в организации амбулаторного кабинета паркинсонизма, активное содействие нам оказывали представители фармацевтической компании «Hoffman La Roche» [4].

На настоящий момент под нашим наблюдением находятся 826 больных с паркинсонизмом. Нозологический состав пациентов указан в таблице 1.

Результаты и обсуждение

Из представленных в таблице 1 данных видно, что основной причиной паркинсонического синдрома является БП (свыше 79% случаев). Сходные данные встречаются в работах других авторов [1, 3, 5], что подчеркивает диагностическую эффективность амбулаторного кабинета. На втором месте среди нозологических причин паркинсонизма стоит сосудистый паркинсонизм (СП) (11,26%). По данным других авторов, указанная цифра несколько превышает обычную долю сосудистого паркинсонизма в качестве причины паркинсонического синдрома (1–15%). Это связано с некоторой аккумуляцией таких пациентов в нашем Центре. С данной категорией больных проводится большая научная и реабилитационная работа, ежегодно на краевых неврологических конференциях нами демонстрируются пациенты подобного рода, что, в свою очередь, повышает выявляемость СП на этапе первичной поликлинической помощи. Следующая по значимости причина синдрома паркинсонизма – нейролептический паркинсонизм (2,06%) – также располагается в рамках описываемой в литературе распространенности [1, 3, 5]. Далее по значимости идут нейродегенеративные заболевания из группы «паркинсонизм-плюс» (в сумме 2,9%). Их относительно малая доля в структуре паркинсонического синдрома закономерна, учитывая сложности прижизненной постановки диагноза. Вместе с тем можно предположить, что часть пациентов с несколько «смазанной» клинической картиной продолжает числиться в категории больных БП.

таблица 2: Демографический состав пациентов

Нозологическая форма	Женщины		Мужчины		Городские жители		Сельские жители		Средний возраст	Доля лиц до 65 лет	Доля лиц старше 65 лет
	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.			
Болезнь Паркинсона	58,80	384	41,20	269	89,12	582	10,88	71	67,7±8,5	26,16	73,84
Дегенеративная болезнь базальных ганглиев, неуточненная (микст-формы?)	88,89	8	11,11	1	88,89	8	11,11	1	73,9±8,5	11,11	88,89
Ювенильный паркинсонизм	20,00	1	80,00	4	60,00	3	40,00	2	24,7±6,3	100,00	0,00
Сосудистый паркинсонизм, все виды	42,86	40	57,14	53	91,43	85	8,57	8	72,9±7,5	12,86	87,14
Нейролептический паркинсонизм	80,00	14	20,00	3	100,00	17	0,00	0	70,6±10,5	14,29	85,71
Токсический паркинсонизм, вызванный интоксикацией марганцем	100,00	1	0,00	0	100,00	1	0,00	0	23	100,00	0,00
Нормотензивная гидроцефалия с паркинсоническим синдромом	50,00	7	50,00	7	100,00	14	0,00	0	70,3±7,0	25,00	75,00
Болезнь Альцгеймера с паркинсоническим синдромом	60,00	3	40,00	2	80,00	4	20,00	1	67,9±7,5	20,00	80,00
Болезнь диффузных телец Леви	14,29	2	85,71	9	100,00	11	0,00	0	66,7±4,5	28,57	71,43
Кортико-базальная дегенерация	100,00	3	0,00	0	100,00	3	0,00	0	61,3±8,0	100,00	0,00
Мультисистемная атрофия	66,67	5	33,33	2	100,00	7	0,00	0	62,3±1,7	100,00	0,00
Прогрессирующая надъядерная офтальмоплегия	33,33	1	66,67	2	100,00	3	0,00	0	72,3±7,7	0,0	100,00
Гепатолентикулярная дегенерация	40,00	2	60,00	3	80,00	4	20,00	1	40,2±11,1	100,00	0,00

Отдельно хотелось бы остановиться на категории пациентов, зашифрованных нами как «дегенеративная болезнь базальных ганглиев, неуточненная (микст-формы?)» (1,09%). В нашем Центре сформировалась категория больных, имеющих черты сразу 2-х заболеваний: БП и эссенциального тремора. Характерная особенность данной категории пациентов – дебют заболевания по типу эссенциального тремора с полной, как и положено при таком диагнозе, резистентностью к дофаминергическим препаратам и последующим присоединением паркинсонического синдрома, при котором дофаминергические препараты могут как оказывать эффект, так и быть малоэффективными. Относительно низкое абсолютное число пациентов с ювенильным паркинсонизмом и гепатолентикулярной дегенерацией связаны, на наш взгляд, в первую очередь, с отсутствием у врачей первичного поликлинического звена настороженности в отношении данных групп заболеваний. По причине молодого возраста пациентов они ведутся с диагнозами «детский церебральный паралич», «родовая травма» и даже «остеохондроз с вертебробазилярной недостаточностью» и, соответственно, не направляются в наш Центр. Демографический состав пациентов указан в таблице 2.

Демографические данные для тех категорий пациентов, которые численно позволяют говорить о достоверности полученных результатов, существенно не отличаются от таковых у других исследователей [1, 3, 5]. Принципиальной оговорки требует кажущееся преобладание женщин среди пациентов с БП (58,80%). Следует учитывать, что имеющаяся у нас статистика по Красноярскому краю составлена по числу обращений, однако при столь большой выборке (653 человека) она отражает демографическую ситуацию в крае, где, по данным территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Красноярскому краю, за 2007 год соотношение мужчин и женщин в возрасте 65–69 лет (основной возраст наших пациентов) составляет 1 мужчина на 1,7341 женщины. Таким образом, более частая встречаемость БП среди женщин – величина относительная и объясняющаяся значительно меньшим количеством мужчин указанного возраста. Поэтому при внесении коэффициента 1,7 в наши расчеты получается, что среди больных БП 54,5% составляют мужчины и только 45,5% – женщины. Из других интересных замечаний следует отметить, что по нашим наблюдениям, среди пациентов с вероятными микст-формами средний возраст по группе выше такового для БП и составляет $73,9 \pm 8,5$ лет против $68,7 \pm 8,5$ лет при БП. Однако средний возраст по группе – показатель легко и достоверно считаемый, но не очень хорошо иллюстрирующий возраст дебюта БП. Эти данные, а также средняя продолжительность заболевания на текущий момент, представлены в таблице 3.

Приведенные в таблице 3 данные также подчеркивают более поздний характер дебюта вероятных микст-форм ($67,56 \pm 10,04$ лет против $63,67 \pm 9,47$ при БП). Мы планируем продолжить изучение данной формы патологии. В остальном данные по среднему возрасту дебюта патологии в целом сопоставимы с данными других авторов [3, 5].

При изучении факторов, влияющих на развитие БП, как правило, большое внимание уделяют различного рода профессиональным вредностям. Мы также попытались проанализировать данную информацию. Среди наших пациентов относительно чаще других встречались педагогические работники, бухгалтеры, водители, административные работники, работники химической промыш-

таблица 3: Средний возраст начала заболевания и его средняя продолжительность на текущий момент

Нозологическая форма	Средний возраст начала заболевания	Средняя продолжительность заболевания на текущий момент
Болезнь Паркинсона	$63,67 \pm 9,47$	$4,9 \pm 3,6$
Дегенеративная болезнь базальных ганглиев, неуточненная (микст-формы?)	$67,56 \pm 10,04$	$3,4 \pm 2,6$
Ювенильный паркинсонизм	$21,26 \pm 5,07$	$3,9 \pm 3,6$
Сосудистый паркинсонизм, все виды	$68,52 \pm 7,90$	$3,8 \pm 2,4$
Нейролептический паркинсонизм	$68,7 \pm 10,5$	$2,9 \pm 1,7$
Токсический паркинсонизм, вызванный интоксикацией марганцем	23	0,5
Нормотензивная гидроцефалия с паркинсоническим синдромом	$61,00 \pm 8,19$	$6,5 \pm 1,7$
Болезнь Альцгеймера с паркинсоническим синдромом	$63,4 \pm 7,35$	$4,3 \pm 3,2$
Болезнь диффузных телец Леви	$65,57 \pm 4,35$	$4,0 \pm 5,8$
Кортико-базальная дегенерация	$56,4 \pm 8,50$	$5,1 \pm 4,2$
Мультисистемная атрофия	$58,00 \pm 1,00$	$5,3 \pm 2,6$
Прогрессирующая надъядерная офтальмоплегия	$64,32 \pm 6,78$	$6,1 \pm 2,2$
Гепатолентикулярная дегенерация	$31,72 \pm 11,43$	$8,1 \pm 5,2$

шленности, медики, ветеринары и животноводы. Отсутствие данных по количеству работников каждой отрасли в разные годы в Красноярском крае вынудило нас пойти в оценке влияния профессии другим путем. Исходя из предпосылки, что такое полигенное, мультифакториальное заболевание, как БП, под воздействием негативных факторов должно дебютировать в более раннем возрасте, мы проанализировали информацию о среднем возрасте дебюта заболевания у представителей разных профессиональных групп (таблица 4).

таблица 4: Средний возраст начала заболевания БП среди пациентов разных профессиональных групп

Категория пациентов	Средний возраст начала заболевания
Пациенты с БП, вся группа в целом	$63,67 \pm 9,47$
Педагогические работники	$62,29 \pm 9,55$
Бухгалтеры	$66,25 \pm 9,32$
Водители	$64,00 \pm 9,44$
Административные работники	$61,50 \pm 11,73$
Работники химической промышленности	$62,27 \pm 5,69$
Медицинские работники	$63,78 \pm 7,90$
Ветеринары, животноводы	$57,54 \pm 4,91$

Из представленных данных видно, что средний возраст дебюта БП в большинстве подгрупп существенно не отличим от среднего возраста дебюта по группе в целом, за некоторыми исключениями:

1. Исключение представляют бухгалтеры — заболевание развивается несколько позже, чем в группе в целом ($66,25 \pm 9,32$ лет), что не находит у нас никакого объяснения в настоящее время.

2. У пациентов, работавших в химической промышленности, возраст начала заболевания — $62,27 \pm 5,69$ лет. При сходном возрасте с общей группой в целом ($63,67 \pm 9,47$ лет) у них отмечается более «компактное» распределение с небольшим стандартным отклонением (5,69 лет) относительно всей группы (9,47 лет). Мы полагаем, что здесь имеется истинная связь с причинами развития БП, и наши планируемые дополнительные исследования, вероятно, помогут четче понять, с какими именно химическими агентами это связано.

3. У медицинских работников средний возраст дебюта БП составил $63,78 \pm 7,90$ лет, что сопоставимо с группой в целом. Стандартное отклонение несколько меньше, чем в группе, однако, на наш взгляд, здесь имеется закономерная более ранняя диагностика — результат профессиональной принадлежности.

4. У ветеринаров и животноводов средний возраст дебюта БП составил $57,54 \pm 4,91$ лет, что значимо меньше, чем средний возраст дебюта в группе БП в целом. По словам пациентов, в течение своей рабочей деятельности им приходилось непосредственно обрабатывать животных дихлор-дифенил-трихлорметилметаном (ДДТ), и можно предположить, что именно с этим связано более раннее развитие у них БП.

Кроме того, нами были проанализированы данные по больным БП с разными функциональными стадиям (по Хен—Яру) (таблица 5).

таблица 5: Средний возраст и средняя продолжительность заболевания на текущий момент у пациентов с БП

Стадии БП по шкале Хен—Яра	Средний возраст	Средняя продолжительность заболевания на текущий момент
1-я	$71,2 \pm 14,7$	$3,5 \pm 2,0$
2-я	$68,5 \pm 7,9$	$3,1 \pm 2,2$
3-я	$68,1 \pm 8,8$	$5,1 \pm 3,5$
4-я	$70,6 \pm 7,6$	$7,4 \pm 4,1$
5-я	$70,6 \pm 5,4$	$10,4 \pm 3,5$

Из представленной таблицы видно, что закономерность «больше стадия — больше средняя продолжительность заболевания» наблюдается на 2–5-й стадиях включительно. Отсутствие такой закономерности на 1-й стадии БП может объясняться следующим: во-первых, относительно малым количеством подобных пациентов под нашим наблюдением (они не распознаются своевременно на этапе первичной поликлинической помощи и, как правило, попадают к нам уже на 2-й стадии); во-вторых, возможным наличием такой формы БП с длительным медленно прогрессирующим течением.

Когнитивные нарушения при паркинсонизме играют очень важную роль, нередко усугубляя картину заболевания и выходя на первый план в картине БП с точки зрения десоциализации и инвалидизации пациентов. В условиях нашего Центра данному аспекту паркинсонической патологии уделяется особое внимание, причем мы стремимся к объективному нейропсихологическому подтверждению когнитивных нарушений, с целью чего в качестве скрининга в рутинную практику внедрено тестирование в виде батареи лобных тестов (FAB), теста рисования часов и краткой шкалы исследования умственной деятельности (MMSE). На втором этапе может проводиться исследование по классической методике А.Р. Лурия. Данные по распространенности когнитивных нарушений представлены в таблице 6.

таблица 6: Распространенность когнитивных расстройств при БП в зависимости от стадии заболевания

Стадия заболевания	Деменция, %	Умеренные когнитивные расстройства, %	Легкие когнитивные расстройства, %	Норма, %
1-я	5,88	35,29	29,42	29,41
2-я	10,00	44,00	23,50	22,50
3-я	23,53	33,82	27,21	15,44
4-я	38,30	27,66	17,02	17,02
5-я	59,09	18,18	13,64	9,09
В целом по группе	22,37	36,51	20,32	20,79

Данные по распространенности когнитивных расстройств в различных исследованиях существенно различаются, однако полученные нами результаты в принципе соответствуют точке зрения, отражающей высокую распространенность когнитивных расстройств при БП. Закономерно увеличение доли лиц с когнитивными нарушениями и утяжеление их степени по мере нарастания стадии заболевания.

БП имеет некую клиническую неоднородность, в соответствии с которой выделяют формы заболевания. Имеются данные о неодинаковом течении, неодинаковом прогнозе и многих других различиях у разных форм БП. В таблице 7 представлены данные о распределении наших пациентов по формам заболевания в зависимости от превалирования дрожания или акинезии в соответствии со стадиями болезни.

Данная таблица показывает закономерное нарастание доли смешанных форм на 2–4-й стадиях заболевания. На 5-й

таблица 7: Распределение пациентов с БП по формам и стадиям

Стадия заболевания	Акинетико-ригидная форма, %	Дрожательная форма, %	Смешанная (акинетико-ригидно-дрожательная) форма, %
1-я	16,67	33,33	50,00
2-я	17,54	38,60	43,85
3-я	21,58	10,79	66,39
4-я	12,50	3,13	84,38
5-я	40,00	0,00	60,00
В целом по группе	19,30	17,21	62,79

стадии дрожательные формы отсутствуют (что представляется логичным, ибо они на практике реже приводят к полной обездвиженности пациентов). Данные 1-й стадии практически «сливаются» с данными 2-й стадии, что вполне может объясняться как малым количеством пациентов с 1-й стадией, так и наличием таковых с медленно прогрессирующей формой БП.

Также мы попытались оценить распространенность и тяжесть когнитивных расстройств в зависимости от формы заболевания. Эти данные отражены в таблице 8.

таблица 8: Распространенность когнитивных расстройств при БП в зависимости от формы заболевания

Форма заболевания	Деменция, %	Умеренные когнитивные расстройства, %	Легкие когнитивные расстройства, %	Норма, %
Акинетико-ригидная	26,21	39,31	22,76	11,72
Дрожательная	11,86	27,12	16,95	44,07
Смешанная (акинетико-ригидно-дрожательная)	25,00	28,57	19,64	26,79

Из приведенных данных видна большая частота и степень тяжести когнитивных расстройств при акинетико-ригидной форме заболевания в сравнении с дрожательной. Смешанная форма по данным показателям закономерно находится между «чистыми», с тенденцией приближения к акинетико-ригидной по частоте встречаемости когнитивных расстройств.

Как уже было сказано, мы стремимся количественно тестировать когнитивную сферу по определенной схеме у всех наших пациентов. В таблице 9 указаны средние баллы по тестированию пациентов с разными формами заболевания. Из таблицы видно, что указанная выше тенденция по ког-

таблица 9: Данные тестирования когнитивных функций у пациентов с БП в зависимости от формы заболевания

Форма заболевания	Батарея лобной дисфункции, баллы	Тест рисования часов, баллы	Краткая шкала исследования умственной деятельности, баллы
Акинетико-игидная	13,91±3,67	7,97±1,66	25,66±3,76
Дрожательная	15,47±1,94	8,08±1,52	26,40±2,58
Смешанная (акинетико-ригидно-дрожательная)	14,42±2,63	7,43±1,27	25,06±4,04
В целом по группе	14,60±2,75	7,83±1,48	25,71±3,46

нитивным расстройствам прослеживается и по результатам проведенных нейропсихологических тестов.

Подводя итог проведенному анализу встречаемости паркинсонизма в Красноярском крае, необходимо упомянуть о частоте данной патологии в популяции нашего региона. Так, цифры распространенности БП в Красноярске составляют 62,72 случая на 100 тысяч населения и 261,25 на 100 тысяч населения старше 65 лет, что принципиально не отличается от данных литературы о распространенности этой патологии. В то же время частота распространенности БП по Красноярскому краю составляет всего лишь 22,57 на 100 тысяч населения и 100,32 на 100 тысяч населения старше 65 лет. Это указывает на низкую выявляемость данной патологии в лечебно-профилактических учреждениях первичного звена края и малую информированность врачей о проблемах паркинсонизма.

В заключение хотелось бы особо подчеркнуть значимость проведения эпидемиологических исследований паркинсонизма — во-первых, для организации адекватной помощи пациентам, страдающим данной патологией; во-вторых, для выявления новых форм или даже, возможно, новых нозологических единиц данной патологии; и в третьих, для выявления факторов, ускоряющих возникновение БП, и путей их элиминации.

Список литературы

1. Гашилова Ф.Ф. Клинические и параклинические аспекты паркинсонизма в Томске. Дис. ...канд. мед. наук. Новосибирск, 2006.
2. Иллариошкин С.Н., Загоровская Т.Б., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. Генетические аспекты болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2002; 5: 47–52.
3. Левин О.С., Докадина Л.В. Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2005; 5: 41–50.

4. Похабов Д.В., Абрамов В.Г., Бугаев А.Т. Опыт организации медицинской помощи больным с экстрапирамидными расстройствами. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2006; 7: 64–67.
5. Walters E.C., van Laar T., Berendse H.W. (eds.) Parkinsonism and related disorders. Amsterdam: VU University Press, 2007.

Epidemiology of parkinsonism in the Krasnoyarsk region

D.V. Pokhabov, V.G. Abramov, Yu.V. Nesterova

Krasnoyarsk State Medical University

Center of Neurology and Neurorehabilitation of the Yenisei clinical hospital, Siberian Medical Center, Krasnoyarsk

Key words: parkinsonism, Parkinson's disease, register, epidemiology, Krasnoyarsk region.

The authors present a 5-year experience of register of parkinsonism in the Krasnoyarsk region. The register comprises 826 patients with different forms of parkinsonism. The great majority of the revealed cases (79,1%) falls into Parkinson's disease (PD), more rare are vascular (11,3%) and neuroleptic parkinsonism (2,1%), as well as neurodegenerative syndromes from the group of «parkinsonism-plus» (2,9% in total). The prevalence of PD in the Krasnoyarsk city is 62.72 per 100 000 in general population and 261.25 per 100 000 in the population above 65 years of age, that corresponds to the data in other populations; at the same time, lower figures in the Krasnoyarsk region (22.57 per 100 000

in general population and 100.32 per 100 000 in the population above 65 years of age) suggest, most probably, low detectability of this condition in primary care hospitals of the region. We detected earlier debut of PD in patients working in chemical industry ($62,27 \pm 5,69$ yrs), as well as in veterinaries and cattlemen ($57,54 \pm 4,91$), which may serve as confirmation of the discussed in the literature connection between PD and some neurotoxins used in the agriculture. High prevalence of cognitive disturbances of various severity in PD was registered (79,2% patients in total), and higher frequency and severity of cognitive decline was seen in an akinetic-rigid form of the disease.

Изменение характера дистонического гиперкинеза у больных спастической кривошеей под влиянием повторных инъекций ботулотоксина типа А

С.А. Лихачев, Т.Н. Чернуха

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Республика Беларусь

Представлены данные 6-летнего наблюдения за 101 больным со спастической кривошеей (СК), получавшим регулярное лечение ботулотоксином типа А (БТА) в Белоруссии. Группу сравнения составили 74 пациента с СК, получавшие традиционное медикаментозное лечение без БТА. Выявлен стабильный позитивный эффект БТА при повторных введениях препарата через 6–10 месяцев. На фоне повторных инъекций ботулотоксина возросло количество комбинированных форм СК, увеличилось число случаев ретро- и латероколлеса, у части больных был выявлен симптом «штыка». Изменение позной установки головы потребовало изменений в выборе мышц-мишеней для введения препарата. Представлен клинический пример высокой эффективности длительной терапии после проведения 8 последовательных инъекций. Даже при длительных интервалах (9–18 месяцев) между повторными инъекциями БТА степень тяжести СК не достигала первоначальной.

Ключевые слова: спастическая кривошея, ботулотоксин А, диспорт.

Дистония — синдром поражения центральной нервной системы с преимущественным вовлечением экстрапирамидных образований, характеризующийся нерегулярно и неритмично повторяющимися изменениями мышечного тонуса в различных мышечных группах (чаще лица, шеи, конечностей) с развитием непроизвольных движений или фиксированных поз [1, 3, 9].

Спастическая кривошея, или цервикальная дистония, — синдром, проявляющийся тоническими, клоническими или тонико-клоническими гиперкинезами мышц шеи, чаще ротационного характера, в результате чего возникает постоянное или периодическое насильственное отклонение головы и шеи. СК может быть фокальной формой дистонии либо представлять один из симптомов сегментарной, мультифокальной или генерализованной дистонии. При дебюте СК в подростковом возрасте, как правило, дистония захватывает все новые части тела и трансформируется в генерализованную форму. При начале заболевания в 30–40 лет в большинстве случаев СК протекает как фокальная форма дистонии [5, 6]. По данным литературы, частота сочетания СК с другими формами дистонии достигает 5–10% [3, 9].

В большинстве случаев СК начинается постепенно или подостро в течение нескольких недель или месяцев. Для нее характерно развитие спонтанных ремиссий, которые возникают у 10–22% больных, но через какое-то время болезнь вновь возвращается. Ремиссии случаются чаще в первые 3 года заболевания у 70–95% пациентов [5, 7]. В

литературе имеются описания больных спастической кривошеей с инверсией поворота головы [2]. Основная клиническая симптоматика СК развивается в течение 1–3 лет, после чего течение принимает стационарный характер. У части больных описаны волнообразные колебания выраженности основных симптомов.

Наиболее типичным элементом СК является ротация головы (тортиколлис), более редко встречается наклон головы в сторону (латероколлис), запрокидывание назад (ретроколлис), наклон вперед (антеколлис). По мере прогрессирования заболевания в патологический процесс вовлекаются все новые и новые мышцы, при этом наблюдается изменение положения головы не только в одной, но и в двух-трех плоскостях, возникают комбинации вышеописанных положений [1, 6, 12].

Показатель общей заболеваемости дистонией в Республике Беларусь на начало 2008 г. составил 6,48 на 100 тыс. взрослого населения, в Европе аналогичный показатель — 11,7 [9]. Наиболее распространена СК — 4,12 на 100 тыс. взрослого населения.

Самым эффективным методом лечения СК признаны локальные инъекции ботулотоксина. Впервые ботулотоксин типа А был разрешен к клиническому применению в декабре 1989 г. в США при страбизме, блефароспазме и гемифациальном спазме [7]. На сегодняшний день локальные инъекции БТА рекомендованы Европейской федерацией неврологических обществ как первая линия лечения при СК [6].

Однако при длительном лечении БТА возникает проблема развития резистентности. Снижение эффективности лечения препаратами БТА при повторных инъекциях связано с несколькими причинами. Одна из них — образование антител к препарату. К факторам риска образования антител относят проведение так называемых бустерных инъекций (малыми дозами через короткие промежутки времени) [7, 14]. Причины резистентности к БТА, по мнению W. Roewe, разнородны и включают неправильное определение мышц для инъекций, неудачи при идентификации глубоких мышц, а также возможность наличия низких титров нейтронизирующих антител [4].

Многие исследователи отмечают, что лечение БТА остается эффективным даже после 10–15 и более введений без повышения частоты побочных эффектов и появления неожиданных или ранее неизвестных реакций на БТА [12]. Р. Naussermann и соавторы при исследовании больных цервикальной дистонией на протяжении 10–12 лет лечения (до 9 курсов инъекций) подтвердили сохранение эффективности лечения препаратами БТА [11]. Большинство исследований в данной области сконцентрированы на частоте формирования нейтронизирующих антител к ботулотоксину [13, 14]. Сообщения о долгосрочном лечении наиболее частой формы фокальных дистоний — СК — являются до сих пор сравнительно редкими. Некоторые авторы, имеющие опыт длительного наблюдения за пациентами с СК, получавшими инъекции БТА, отмечают изменение характера гиперкинеза, что требует изменения точек введения препарата. По мнению D.J. Gelb и соавторов, изменение дистонического паттерна мышц шеи может быть главной причиной вторичной нечувствительности [10].

Целью нашего исследования было оценить изменение характера дистонического гиперкинеза у больных СК под влиянием повторных инъекций препаратов БТА, а также сравнить естественное течение заболевания с динамикой клинической картины при длительном лечении БТА.

Характеристика больных и методов исследования

В основную группу были включены данные наблюдения за 101 больным СК, получавшим лечение БТА с 2001 по 2007 год. Из нее исключили случаи с неполной информацией (неявка на контрольный осмотр). Пациентов осматривали до проведения инъекции БТА, через 5 недель после инъекции, затем через 6 месяцев.

Средний возраст больных в начале лечения составил $44,3 \pm 0,9$ года (от 21 до 68 лет), средняя продолжительность болезни до начала лечения — $7,5 \pm 0,8$ года (от 2 до 42 лет). Соотношение мужчин и женщин было 1:1,15. В группу сравнения вошли 74 человека с СК, получавшие традиционное медикаментозное лечение с 2000 по 2005 год. Причины неназначения ботулотерапии были различными: временное отсутствие препарата, отказ пациентов от инъекций БТА и т.д. В эту группу включили тех, кто регулярно (1–2 раза в год) являлся на осмотр. Средний возраст пациентов в группе сравнения на начало наблюдения составил $45,2 \pm 0,7$ года (от 29 до 68 лет), средняя продолжительность болезни — $8,2 \pm 0,7$ года (от 2 до 40 лет). Соотношение мужчин и женщин — 1:1,17. По возрасту, полу, средней продолжительности заболевания обе обследованные группы были идентичны ($P > 0,05$).

В основной группе у 89 больных (88,1%) зарегистрирована фокальная форма дистонии в виде СК, у 12 больных (11,9%) она представляла один из симптомов сегментарной дистонии, но при этом была ведущим клиническим проявлением. Обычно СК сочеталась с писчим спазмом (5 больных), дистонией руки (3), блефароспазмом (3), оромандибулярной дистонией (1). Аналогичное распределение по форме дистонии наблюдалось и в группе сравнения: фокальная форма в виде СК имела у 65 больных (87,8%), а СК в качестве одного из симптомов сегментарной дистонии — у 9 (12,2%).

С целью объективизации и стандартизации клинической симптоматики использовались общепринятые шкалы, позволяющие оценить выраженность дистонических проявлений при СК (Tsui, TWSTRS) и болевого синдрома (визуально-аналоговая шкала — ВАШ) [1, 3, 9].

Для инъекций использовался препарат диспорт, который получали во флаконах по 500 ЕД БТА. 500 ЕД препарата разводились в 1,0 мл изотонического раствора. Мышцы, вовлеченные в дистонический процесс, выявлялись при визуальном осмотре и пальпации, детально изучалась девиация головы в состоянии покоя и при физических нагрузках.

Статистическая обработка полученных данных проводилась стандартными методами с использованием программ MS Excel и БИОСТАТ.

Результаты и обсуждение

Естественное течение заболевания (группа сравнения)

В группе сравнения в начале наблюдения тортиколлис встречался наиболее часто и зафиксирован у 48 больных (64,9%), латероколлис отмечен у 2 пациентов (2,7%), ретроколлис — у 1 (1,4%). Комбинированные формы, отличающиеся более сложным рисунком насильственных движений, когда голова отклоняется от средней линии в нескольких плоскостях, выявлены у 23 человек (31,1%). Сочетание поворота и наклона головы (тортиколатероколлис) наблюдалось у 8 пациентов (10,8%), несколько чаще регистрировалось запрокидывание и поворот головы (ретротортиколлис) — у 12 (16,2%). Комбинация с наклоном головы к грудной клетке (антеротортиколлис) выявлена в 1 случае (1,4%). Более сложные комбинированные формы СК, сопровождавшиеся отклонением головы в 3 плоскостях, выявлены у 2 пациентов (2,7%).

Спонтанная ремиссия длительностью 8 мес. была зарегистрирована у 1 человека, имевшего небольшой срок заболевания (12 мес.). При сборе анамнестических сведений наличие ремиссий отмечено у 15 больных (20,3%), их средняя длительность составила $12,8 \pm 1,1$ мес. У одной пациентки (1,4%) ремиссии зарегистрированы более 1 раза. В подавляющем большинстве случаев (98,6%) ремиссии развивались в первые три года заболевания.

При естественном течении заболевания имела динамика позной установки головы: так, на 8,7% увеличилось число больных с комбинированной формой СК, достигнув 25 человек (33,8%), латероколлис сохранялся у 2 пациентов (2,7%), ретроколлис — у 1 (1,4%), на 4,3% уменьшилось число больных с тортиколлисом — до 46 человек (62,2%).

На момент начала наблюдения тяжесть клинической симптоматики у больных СК в группе сравнения составила по шкале Tsui $11,0 \pm 0,3$ балла, средняя оценка по шкале TWSTRS — $17,4 \pm 0,4$ балла, по шкале ВАШ — $4,6 \pm 0,3$ балла. При анализе аналогичных показателей через 5 лет оценка по шкале Tsui была $11,6 \pm 0,3$ балла, по шкале TWSTRS — $17,9 \pm 0,4$ балла, по шкале ВАШ — $4,3 \pm 0,4$ балла. Статистически значимого изменения показателей по всем трем шкалам по окончании периода наблюдения не выявлено.

На протяжении 5 лет наблюдения у 63 пациентов (85,1%) отмечено стационарное течение заболевания, колебания по шкале Tsui были не более 1–2 баллов. У 5 пациентов (6,8%) зафиксировано прогрессирование заболевания в виде нарастания степени тяжести СК, наблюдалось увеличение показателей по шкале Tsui на 3 и более баллов. У 6 больных (8,1%) отмечено волнообразное течение, показатели по шкале Tsui уменьшались на 3–6 баллов, затем возвращались к исходным данным. У 3 больных (4,1%) зафиксировано вовлечение в дистонический процесс других частей тела.

Течение болезни на фоне инъекций БТА (основная группа)

В основной группе до начала лечения БТА распределение по формам СК было аналогично таковому в группе сравнения. Тортиколлис зафиксирован у 64 больных (63,4%), латероколлис — у 3 (3,0%), ретроколлис — у 2 (2,0%). Комбинированные формы выявлены у 32 человек (31,7%), в том числе тортиколатероколлис — у 11 (10,9%), ретротортиколлис — у 14 (13,9%), комбинации с наклоном головы к грудной клетке (антеро-, латеротортиколлис) — у 3 (3,0%). Более сложные комбинированные формы СК, сопровождавшиеся отклонением головы в 3 плоскостях, выявлены в 4 случаях (4,0%).

На фоне повторных инъекций БТА отмечалось изменение характера дистонического рисунка СК. При этом значительно, более чем в 1,5 раза, увеличилось количество комбинированных форм, достигнув 53,5% случаев (54 больных). Возросло число больных с относительно редкими формами поздней установки головы: латероколлисом — в 4 раза (12 человек — 11,9%), ретроколлисом — также в 4 раза (8 пациентов — 7,9%). Положение головы в форме антеколлиса сохранялось у одного пациента. Тортиколлис на фоне повторных инъекций БТА встречался у 26 человек (25,7%), что на 58,7% меньше по сравнению с той же группой до начала лечения препаратами БТА. Увеличилось число больных с комбинированной установкой головы в виде тортиколатероколлиса (на 190,9%): эта форма наблюдалась у 32 человек (31,7%). Более редкие комбинации, такие как ретротортиколлис и антеротортиколлис, зарегистрированы соответственно у 13 (12,9%) и 1 (1,0%) больного. Более сложные комбинированные формы СК, сопровождавшиеся отклонением головы в 3 плоскостях, выявлены у 5 пациентов (5,0%).

На фоне повторных инъекций БТА у 15 человек (14,9%) с изолированным латероколлисом и его комбинациями с другими формами отмечен так называемый «шифт» (или позиция «штыка») — положение головы со смещением срединной линии головы и шеи относительно срединной линии туловища. Подобный феномен не наблюдался у пациентов до начала лечения БТА и в группе сравнения. Вероятно, это связано с вовлечением в дистонический процесс более глубоких мышц шеи.

Согласно опросу пациентов, начало улучшения состояния после первой инъекции БТА наступило в период от 1 до 14 дней (в среднем через 4,8 дня). После проведения 3–5-й инъекции начало клинического улучшения больные отмечали позже — в промежутке от 2 до 16 суток (в среднем через 6,8 дня). Максимальная выраженность эффекта в среднем после проведения первой инъекции БТА зафиксирована на 3-й неделе ($2,3 \pm 0,1$), при повторных инъекциях этот период несколько увеличился — до $2,7 \pm 0,15$ недели.

В целом 101 пациент получил 330 инъекций БТА, что составило по 3,26 инъекции на каждого больного (от 1 до 10). Средний период наблюдения за больными после первой инъекции составил 3,9 лет (от 1 до 7). Средняя доза препарата была $518 \pm 17,6$ ЕД (диапазон от 250 до 1000). Дозу БТА определяли индивидуально, она зависела от тяжести симптоматики, степени развития мышц, их напряжения. Средняя доза первой инъекции составила $502 \pm 11,2$ ЕД. Доза диспорта при проведении повторных инъекций определялась с учетом эффективности предыдущих; в целом средняя доза диспорта при второй инъекции несколько увеличилась и достигла $521 \pm 19,4$ ЕД. Доза препарата была повышена при выполнении 2-й инъекции у 12 больных, имевших недостаточно хороший эффект от первого введения ($727 \pm 38,5$ ЕД), в остальной группе у 89 человек доза уменьшалась или сохранялась прежней ($464 \pm 41,4$ ЕД). При проведении 3–6-й инъекции отмечалась тенденция к небольшому снижению дозы БТА. Средние дозы диспорта при повторных введениях, динамика тяжести СК до и после инъекции по оценочным шкалам Tsui, TWSTRS и ВАШ приведены в таблице 1.

таблица 1: Динамика средней дозы препарата БТА (диспорт), степени тяжести СК до и после инъекции по оценочным шкалам Tsui, TWSTRS, ВАШ

№ инъекции	Кол-во инъекций	Доза	Шкала Tsui		Шкала TWSTRS		Шкала ВАШ	
			до	после	до	после	до	после
1	101	$502 \pm 11,2$	$12,07 \pm 0,29$	$5,57 \pm 0,27$	$18,44 \pm 0,36$	$10,46 \pm 0,39$	$4,26 \pm 0,19$	$2,0 \pm 0,14$
			$P < 0,001 *$		$P < 0,001 *$		$P < 0,001 *$	
2	81	$521 \pm 19,4$	$9,34 \pm 0,24$	$4,13 \pm 0,23$	$17,00 \pm 0,42$	$8,60 \pm 0,46$	$3,52 \pm 0,18$	$2,16 \pm 0,15$
			$P < 0,001 *$		$P < 0,001 *$		$P < 0,01 *$	
3	56	$515 \pm 24,6$	$9,39 \pm 0,28$	$3,66 \pm 0,23$	$16,18 \pm 0,38$	$7,51 \pm 0,41$	$3,22 \pm 0,25$	$2,23 \pm 0,22$
			$P < 0,001 *$		$P < 0,001 *$		$P < 0,05 *$	
4	43	$517 \pm 18,5$	$8,64 \pm 0,31$	$3,40 \pm 0,26$	$15,47 \pm 0,47$	$7,1 \pm 0,49$	$2,74 \pm 0,23$	$2,21 \pm 0,18$
			$P < 0,001 *$		$P < 0,001 *$		$P < 0,05$	
5	27	$505 \pm 19,4$	$8,89 \pm 0,39$	$4,00 \pm 0,26$	$15,1 \pm 0,71$	$7,3 \pm 0,52$	$2,19 \pm 0,35$	$1,98 \pm 0,25$
			$P < 0,001 *$		$P < 0,001 *$		$P < 0,05$	
6	11	$495 \pm 50,1$	$8,17 \pm 0,44$	$4,08 \pm 0,33$	$15,6 \pm 1,02$	$6,4 \pm 0,68$	$2,20 \pm 0,35$	$2,00 \pm 0,28$
			$P < 0,001 *$		$P < 0,001 *$		$P < 0,05$	
7	6	$486 \pm 66,6$	$9,14 \pm 0,34$	$4,29 \pm 0,28$	$15,6 \pm 0,89$	$6,6 \pm 0,52$	$2,19 \pm 0,43$	$1,88 \pm 0,47$
			$P < 0,001 *$		$P < 0,001 *$		$P < 0,05$	

* Различия статистически значимы ($P < 0,05$ – $0,001$).

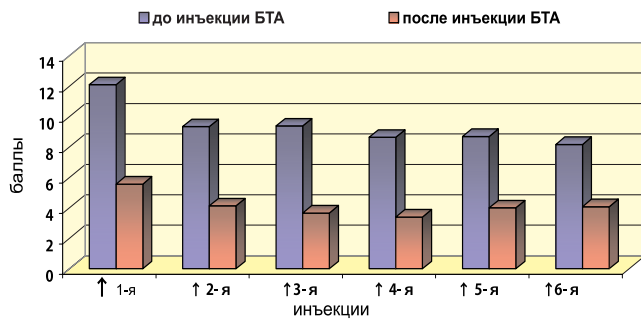


рис. 1: Динамика показателей по оценочной шкале Tsui до и после инъекции БТА

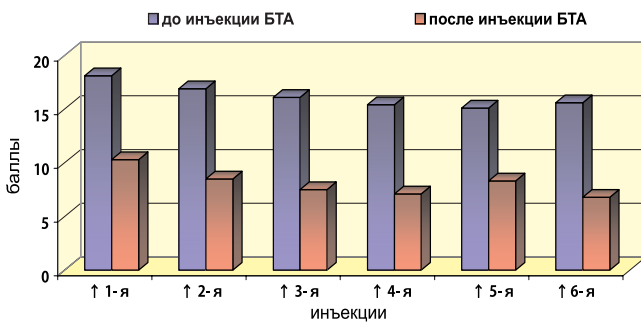


рис. 2: Динамика показателей по оценочной шкале TWSTRS до и после инъекции БТА

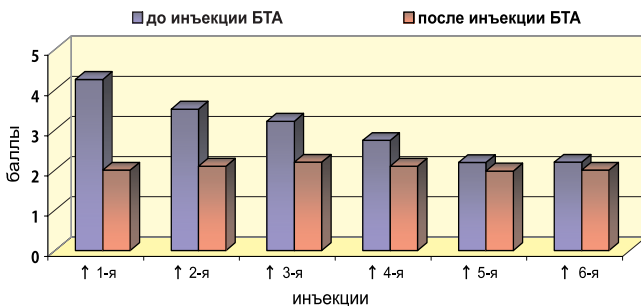


рис. 3: Динамика показателей по визуально-аналоговой шкале ВАШ до и после инъекции БТА

Тяжесть симптоматики до лечения составляла в среднем по шкале Tsui 12,1±0,3 балла. Наибольшее облегчение симптомов наблюдалось в основном после первой инъекции БТА: средняя оценка по шкале Tsui уменьшилась на 6,5±0,5 балла и составила 5,6±0,3 балла; при повторных введениях уменьшение показателей варьировалось от 5,1±0,4 до 4,8±0,3 балла ($P<0,001$). Больные с более высокой начальной оценкой (12–18 баллов) в большинстве случаев оставались на более высокой оценке и в последующем (отличие в 2 балла) в сравнении с менее тяжелыми пациентами (от 6 до 8 баллов). При сравнении динамики показателей по шкале Tsui, начиная с 1-й и 2-й инъекции, наблюдалось уменьшение с 12,07±0,29 до 9,34±0,24 балла ($P<0,001$), при последующих введениях дальнейшего достоверного снижения не выявлено (рис.1).

Средняя оценка по шкале TWSTRS до проведения первой инъекции БТА составила 18,4±0,4, после – 10,5±0,4 балла, т.е. она уменьшилась на 9,0±0,5 балла, тогда как при повторных введениях уменьшение показателей

варьировалось от 8,7±0,5 до 7,8±0,4 балла ($P<0,001$). Средний промежуток между инъекциями составил 10,4±0,6 мес. (рис. 2).

Лечение препаратами БТА оказалось высокоэффективным в отношении болевого синдрома, выраженность которого отчетливо уменьшилась у 98% больных (рис. 3). При этом степень эффекта не зависела от дозы препарата. Средняя оценка по шкале ВАШ до начала лечения БТА составила 4,3±0,2 балла, после – 2,0±0,2 балла ($P<0,001$). При повторных введениях БТА колебания ВАШ были менее значительны (от 1,8±0,2 до 2,2±0,3 балла). Следовательно, болевой синдром значительно уменьшается при выполнении первой инъекции и не является ведущим в клинической картине СК при повторных введениях. Колебания по шкале ВАШ до и после 3–6-й инъекции были статистически не значимы.

Важно отметить, что степень улучшения по шкалам Tsui, TWSTRS, ВАШ не зависела от сложности паттерна СК. Так, не было найдено значимых различий в эффективности лечения у больных с классической чисто ротационной формой кривошеи (тортиколлисом) и пациентов с комбинированной формой и постуральными нарушениями в 2–3-х направлениях.

После проведения первой инъекции БТА лечение признано эффективным у 87,1% больных (положительная динамика по шкале Tsui 3 и более баллов); эффективность лечения после второй инъекции БТА составила 94,2%, после 3-й – 93,7%. 12 человек откликнулись на лечение не так быстро, значительное улучшение в данной группе наблюдалось после 2-й инъекции. Эффекта от лечения мы не наблюдали у одного пациента (колебания по шкале Tsui не более 1 балла), которому было выполнено 3 инъекции диспорта в дозе от 500 до 1000 ЕД. Отсутствие эффекта расценено как первичная резистентность к ботулинотерапии.

У 5 пациентов состояние после 3–4 инъекций стабилизировалось (средняя оценка по шкале Tsui 3,2 балла), и в течение 2 лет последующего наблюдения повторные введения БТА не понадобились. У 5 человек на фоне лечения зафиксировано отсутствие клинической симптоматики (индуцированная ремиссия) от 3 до 8,5 мес. Одна больная прекратила лечение из-за «неудовлетворительного» (по ее мнению) эффекта, хотя у нее наблюдалось объективное улучшение.

Случаев вторичной резистентности к терапии БТА не отмечено; возможно, это связано с достаточно длительными интервалами между инъекциями (6–10,5 мес.) в нашей группе больных. По данным литературы, средний промежуток между введениями БТА составляет 2,5–4 мес. [13]. При увеличении этого временного интервала токсин обладает меньшей иммуногенностью, что снижает вероятность образования антител к БТА.

Клинический пример

В качестве примера приводим историю болезни пациентки Р., 1957 г.р., жительницы Минска, которой за 9-летний период наблюдения выполнено 8 инъекций БТА. Больна в течение 10 лет. Все началось с того, что без видимой причины появился и начал нарастать насильственный поворот головы вправо. Ремиссий не

было, течение заболевания медленно прогрессирующее. Наследственность неотягощена. Медикаментозное лечение: баклофен, наком, мидантан, арфирил без эффекта, на фоне приема 6 мг клоназепама в сутки отмечалось улучшение, однако из-за плохой переносимости препарата (сонливость, снижение внимания и памяти, головокружение) доза была уменьшена до 3 мг в сутки. С 1998 г. признана инвалидом 3-й группы. Начало лечения препаратами БТА – 2001 г. В неврологическом статусе до введения препарата БТА отмечался выраженный насильственный поворот головы вправо, голова выводилась в срединное положение только с помощью корригирующих жестов на непродолжительное время. Были ограничены движения в шейном отделе позвоночника: поворот влево до 25°, наклоны в стороны до 20°, боли в шейном отделе позвоночника. Наблюдался тортиколлис, имели место гипертрофия левой сосцевидно-ключичной мышцы и напряжение правой трапецевидной и ременной мышц, правое плечо было приподнято. Степень выраженности дистонического рисунка по шкале Tsui составила 12 баллов, по шкале TWSTRS – 18 баллов. Из-за имеющихся нарушений трудовая деятельность была практически невозможна, также испытывала затруднения при самообслуживании, приеме пищи и т.д. При рентгенографии шейного отдела позвоночника в 2-х проекциях выявлено: левосторонний сколиоз II степени, унковертебральный артроз C4–C6, симметричный спондилез C3–C5, сглаженность лордоза, остеохондроз дисков C3–C4, C4–C5 и C6–C7 I степени.

Клинический диагноз: фокальная дистония – СК, тоническая форма 3-й степени тяжести. Выполнены инъекции БТА в дозе 500 ЕД препарата диспорт. Введение осуществлялось в левую сосцевидно-ключичную мышцу и правую трапецевидную и ременную мышцы, осложнений не наблюдалось. Начало улучшения после введения препарата отмечалось на 4–5-е сутки, значительное улучшение – в конце 4-й недели, при осмотре голова находилась в срединном положении, наблюдалось ограничение ее поворота влево до 10°, по шкале Tsui тяжесть СК составила 4 балла, по TWSTRS – 8 баллов. Через 3 мес. после инъекции при пересвидетельствовании инвалидность была снята. Ввиду постепенного нарастания насильственного поворота головы в сторону понадобились повторные инъекции БТА. С 2001 по 2008 годы было проведено 8 инъекций в дозе 400–500 ЕД. Эффект от введения препарата сохранялся длительно, между инъекциями пациентка медикаментозное лечение не получала. При повторных введениях выраженность СК не достигала первоначальной, оценка по шкале Tsui до инъекции колебалась от 7 до 10, после – от 2 до 4 баллов; по шкале TWSTRS, соответственно, от 11 до 16 и от 5 до 8 баллов. Сохраняет трудоспособность на протяжении всего периода лечения препаратами БТА с 2001 года. Качество жизни также значительно улучшилось. В неврологическом статусе перед проведением 4-й инъекции наблюдался тортиколлатероколлис, отмечался «шифт» головы (позиция «штыка»). Изменение позной установки головы потребовало изменения мышц-мишеней для введения препарата: дополнительно введение осуществлялось в переднюю лестничную мышцу. На рис. 4 представлена фотография пациентки после проведения 5-й инъекции.

Как показывает данное наблюдение, изменение позной установки головы требовало изменений в выборе мышц-



рис. 4: Фотография больной СК после проведения 5-й инъекции, сохраняется позиция «штыка»

мишеней для введения препарата. Увеличение комбинированных форм СК при повторных инъекциях БТА, в частности, значительное увеличение латероколлеса, требовало введения препарата в лестничные мышцы шеи. При наличии изолированного ретроколлеса инъекции проводились только в заднюю группу мышц шеи. В таблице 2 представлены инъекцируемые мышцы и средние дозы препарата диспорт при проведении 1-й и 4-й инъекций у больных СК.

таблица 2: Инъекцируемые мышцы и дозы БТА при проведении 1-й и 4-й инъекций у больных СК

Инъекцируемые мышцы	При 1-й инъекции (n=101)		При 4-й инъекции (n=43)	
	Число пациентов, которым проводилась инъекция в данную мышцу	Частота 2-стороннего введения препарата в мышцу, число пациентов (%)	Число пациентов, которым проводилась инъекция в данную мышцу	Частота 2-стороннего введения препарата в мышцу, число пациентов (%)
M. splenius capitis	100 (99,0 %)	27 (26,7 %)	42 (97,7%)	17 (39,5 %)
M. splenius cervicis	95 (94,1 %)	25 (24,8 %)	41 (95,3%)	15 (34,9 %)
M. trapezius	100 (99,0 %)	2 (1,98 %)	42 (97,7%)	4 (9,3 %)
M. sternocleidomastoideus	93 (92,1 %)	1 (0,99 %)	32 (74,4%)	1 (2,3 %)
Mm. scalenus anterior, medius	7 (6,9 %)	0 %	18 (41,9%)	0 %
M. semispinalis capitis	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)	6 (14,0%)	6 (14,0%)
M. levator scapulae	49 (48,5 %)	0 %	34 (79,1%)	0 %

Заключение

Проведение локальных инъекций БТА является высокоэффективным и безопасным методом лечения СК на протяжении длительного периода времени. Наше исследование показало высокую эффективность терапии даже после проведения 6–8 инъекций.

Наибольшее облегчение симптомов отмечалось после первой инъекции БТА. Снижение показателей выраженности СК на фоне повторных введений наблюдается до 3–4-й инъекции, затем состояние стабилизируется. Даже при длительных промежутках (9–18 мес.) между повторными инъекциями степень тяжести СК не достигает первоначальной. Лечение препаратами БТА оказалось высокоэффективным в отношении болевого синдрома, выраженность которого на фоне повторных введений отчетливо уменьшилась у 98% больных.

У части пациентов улучшение наблюдалось только после 2-й инъекции. «Истинное» качество лечения и чувствительность больного к препарату БТА могут быть оценены только после 2–3 инъекций. Степень улучшения не зависела от сложности дистонического положения голо-

вы при СК. Не выявлено значимых различий в эффективности лечения при тортиколлисе и при более сложной позной установке головы. У части больных для достижения эффекта требовалось увеличить дозу препарата при 2-й инъекции, далее доза определялась индивидуально.

На фоне повторных инъекций БТА отмечалось изменение характера дистонического рисунка СК. При этом значительно возросло число комбинированных форм положения головы относительно туловища, увеличилось количество таких относительно редких форм, как ретроколлис и латероколлис, у части больных был выявлен симптом «штыка». Изменение позной установки головы потребовало изменений в выборе мышц-мишеней для введения препарата, схема и доза подбирались индивидуально. Тщательный выбор мышц при повторных инъекциях БТА позволил добиться максимального эффекта.

Одна из актуальных проблем ботулинотерапии СК на сегодняшний день – улучшение эффективности лечения путем тщательного выбора мышц-мишеней и смены инъецируемых мышц.

Список литературы

1. Лихачев С.А., Рушкевич Ю.Н., Веевник Е.В. и др. Фокальная мышечная дистония: этиология, патогенез, диагностика, лечение. Методическое пособие. Минск: Ольдевен, 2005.
2. Орлова О.Р., Голубев В.П. Феномен инверсии ротации при спастической кривошее. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1986; 3: 348–350.
3. Орлова О.Р., Яхно Н.Н. Применение Ботокса (БТА) в клинической практике. М.: Каталог, 2000.
4. Тимербаева С.Л. Ботулинистический токсин типа А (диспорт) – новое слово в клинической нейрофармакологии. Фарматека 2007; 17: 40–46.
5. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. (ред.) Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению. М.: МЕДпресс-информ, 2002.
6. Albanese A. Update on dystonia. Teaching course 1.2. In: 10th Congress of the European Federation of Neurological Societies. Glasgow, Sept. 2–5, 2006: 1–17.
7. Brin M.F., Hallett M., Jankovic J. Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxic. N.Y.: Wilkins, 2002.
8. Collaborative Group. The Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE). A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. J. Neurol. 2000; 47: 787–792.
9. Dressier D. Botulinum toxin therapy. Stuttgart: Thieme-Verlag, 2000.
10. Gelb D.J., Yoshimura D.M., Olney R.K. et al. Change in pattern of muscle activity following botulinum toxin injections for torticollis. Ann. Neurol. 1991; 29: 370–376.
11. Haussermann P., Marzoch S., Klinger C. et al. Long-term follow-up of cervical dystonia patients treated with botulinum toxin A. Mov. Disord. 2004; 19: 303–308.
12. Homann C.N., Suppan K., Wenzel K. et al. East-west differences in the organization of botulinum toxin use in nine Central European countries. Eur. J. Neurol. 2003; 10: 213–219.
13. Kessler K.R., Skutta M., Benecke R. Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety and antibody frequency. J. Neurol. 1999; 6: 74–76.
14. Zuber M., Sebald M., Bathien N. et al. Botulinum antibodies in dystonic patients treated with type A botulinum toxin: frequency and significance. Neurology 1993; 43: 1715–1718.

Change of the nature of dystonic hyperkineses in patients suffering from spasmodic torticollis following recurrent injections of botulotoxin A

S.A. Likhachev, T.N. Chernukha

*Republican Research and Practical Centre of Neurology and Neurosurgery,
Minsk, Belarus Republic*

Key words: spasmodic torticollis, botulotoxin A, dysport.

The data of the 6-year follow-up of 101 patients with spasmodic torticollis (ST) receiving regular treatment with botulotoxin type A (BTA) in Belarus are presented. The comparison group comprised 74 patients suffering from ST and receiving traditional therapy without BTA. Stable positive effect of BTA on repeat injections every 6–10 months was revealed. On this background, the amount of combined forms of ST, as well as the number of

cases of retro- and laterokollis, increased, and a part of the patients displayed the «bayonet» symptom. Change in the head posture required changes in the selection of target muscles for BTA injection. Clinical example of high efficacy of long-term therapy with 8 consecutive injections is presented. Even with long intervals (9–18 months) between repeat BTA injections, the degree of ST severity did not reach the initial values.

Острый период ишемического инсульта при сахарном диабете II типа

А.И. Ермолаева

Медицинский институт Пензенского государственного университета, Пенза

Проведено обследование 102 больных с острым ишемическим инсультом и сахарным диабетом II типа. Церебральная ишемия развивалась на фоне сопутствующих факторов риска: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, дислипидемии. Ишемический инсульт при сахарном диабете II типа имеет особенности острой фазы: он чаще возникает в период активной деятельности больного, клиническая картина заболевания более тяжелая и включает глубокие расстройства сознания, а также выраженную очаговую неврологическую симптоматику. В 33% случаев возникают повторные инсульты. По патогенетическому варианту при сахарном диабете II типа преобладает атеротромботический инсульт. По данным компьютерной томографии у большинства обследованных больных выявлялись множественные мелкие кисты, лейкоареоз, атрофические изменения, что свидетельствует о наличии длительно существующей хронической недостаточности мозгового кровообращения.

Ключевые слова: ишемический инсульт, сахарный диабет, острый период, клинические проявления.

Цереброваскулярные заболевания имеют большое социально-экономическое значение, обусловленное их значительной долей в структуре заболеваемости, смертности и первичной инвалидизации населения. Наиболее тяжел по своим последствиям инсульт [3], среди всех видов которого преобладают ишемические поражения мозга [2]. В популяционных исследованиях показано, что 50% острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу являются атеротромботическим инсультом или вызваны артерио-артериальной эмболией, около 25% — результат патологии мелких интракраниальных сосудов (лакунарный инсульт), около 20% — это кардиоэмболический инсульт, а 5% связаны с различными редкими причинами [10].

В настоящее время в связи с развитием концепции «терапевтического окна» инсульт стали оценивать как неотложное состояние, требующее быстрой и патогенетически обоснованной медицинской помощи. В результате созданы специализированные отделения и блоки интенсивной терапии для больных с инсультом, внедрены в практику новые методы тромболитической и нейропротективной терапии [6]. Несмотря на значительные достижения в изучении цереброваскулярных заболеваний, многие актуальные вопросы клинической практики по-прежнему остаются нерешенными или имеют дискуссионный характер.

Сахарный диабет представляет независимый фактор риска развития ишемического инсульта [5, 9]. По данным ВОЗ, к настоящему времени в мире сахарным диабетом страдают более 120 млн. человек, в том числе до 4–5% населения в экономически развитых странах [7]. Удельный вес больных диабетом II типа составляет около 80–90%. Поскольку он возникает у людей старшего возраста, то общее состояние больных и их трудоспособность часто зависят от сопутствующих заболеваний — гипертонической болезни и осложнений атеросклероза, которые встречаются у больных диабетом в несколько раз чаще, чем в общей популяции соответствующей возрастной группы [11].

Статистические данные свидетельствуют о распространенности макроангиопатии при диабете. Более 50% больных сахарным диабетом типа II умирают от различных осложнений атеросклероза, а 10% погибают в результате инсульта и других нарушений церебрального кровообращения, обусловленных атеросклерозом [1]. На основе патологоанатомических данных установлено, что при диабете инфаркт мозга наблюдается в 3–4 раза чаще, чем кровоизлияние. В литературе имеются противоречивые сведения о том, как часто инсульт является причиной смерти больных диабетом.

Цель нашего исследования — изучение особенностей течения ОНМК у больных сахарным диабетом II типа.

Характеристика больных и методов исследования

Обследованы 102 больных с острым ишемическим инсультом и сахарным диабетом II типа, находившихся на стационарном лечении в нейрососудистом отделении городской больницы № 1 г. Пензы. В их числе 70 женщин (68,6%) и 32 мужчины (31,4%). Группу сравнения составили 50 человек (30 женщин и 20 мужчин) с ишемическим инсультом без сахарного диабета. Средний возраст больных в исследуемой группе составил $61,9 \pm 1,1$ года, в группе сравнения — $63,9 \pm 1,5$ года.

При постановке диагноза использовалась классификация сахарного диабета и других категорий нарушения толерантности к глюкозе, рекомендованная ВОЗ в 1985 г. Сахарный диабет II типа по степени тяжести подразделяли на 3 формы: легкую, среднюю и тяжелую. Легкая форма характеризовалась возможностью компенсации диабета только диетой, из осложнений наблюдались ретинопатия I стадии, нефропатия II стадии, полинейропатия. Диабет средней тяжести характеризовался приемом сахаропонижающих пероральных препаратов, сочетанием с ретинопатией I и II стадий, нефропатией I стадии, полинейропатией. При тяжелой форме для компенсации заболевания назначались сахаропонижающие препараты, вве-

дение инсулина, отмечались ретинопатия III стадии, нефропатия II и III стадии, вегетативная полинейропатия, энцефалопатия.

Больным проводилось общее неврологическое обследование, во всех наблюдениях учитывались факторы риска и сопутствующие заболевания, включая артериальную гипертензию, гиперхолестеринемию (уровень холестерина выше 6,5 ммоль/л), повышение гематокрита, ишемическую болезнь сердца, нарушение ритма сердца. Уровень расстройства сознания оценивали по шкале комы Глазго, выраженность неврологического дефицита при поступлении в стационар и в динамике заболевания — по Скандинавской шкале и шкале Оргогозо, функциональное состояние после инсульта (степень тяжести инсульта) — по шкале «Индекс Бартель».

Биохимические исследования включали определение холестерина, триглицеридов в сыворотке крови, индекса атерогенности, липидного спектра, креатинина, мочевины, билирубина, печеночных ферментов (АлАТ, АсАТ), показателей коагулограммы, гематокрита. Уровень глюкозы в крови определялся натощак и после еды (в 9, 12 и 15 час). В необходимых случаях проводился тест на толерантность к глюкозе. Исследовалось содержание глюкозы в суточной моче. Предпринималось исследование гормонов стресс-реализующей системы при инсульте и сахарном диабете, определяли уровень тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (сТ3), свободного тироксина (сТ4) и кортизола на 1-е, 2-е, 3-е и 7-е сутки развития заболевания.

Всем больным проводилась ультразвуковая доплерография экстракраниальных сосудов головного мозга и транскраниальная доплерография (использовались доплеровские системы Vasoflo-4 и Vasoscan UL, аппарат D.M.S. Spectrador 3 serie 0440 NA 3311, Франция). Применялись функциональные пробы для исследования коллатерального кровообращения на функционирование передней и задней соединительных артерий и пробы с поворотами головы в стороны, разгибанием в шейном отделе позвоночника и отведением руки в сторону для выявления воздействия на позвоночные, подключичные артерии и артерии верхних конечностей.

Транскраниальная доплерография проводилась для выявления гемодинамически значимого стеноза основных интракраниальных артерий основания мозга, обнаружения артериовенозных мальформаций, оценки характера и уровня внутримозгового коллатерального кровообращения.

Для дифференциальной диагностики типа инсульта в сроки от 24 часов до 5 суток от начала заболевания проводилась компьютерная томография (КТ) головного мозга. В ряде наблюдений при ухудшении состояния больного, повторном инсульте КТ головного мозга назначалась в динамике заболевания. Также применялась магнитно-резонансная томография (МРТ). Обследование проводилось на аппарате HITACHI «AIRIS MATE», напряженность магнитного поля 0,2 Тесла, а также на высокопольном магнитно-резонансном томографе фирмы Siemens (напряженность магнитного поля 1,0 Тесла, толщина срезов от 2,0 мм).

Результаты

Длительность сахарного диабета у обследованных больных к моменту развития ишемического инсульта составляла преимущественно более 5 лет (65,7%), в том числе 37 человек (36,3%) страдали им от 5 до 10 лет и 30 (29,4%) — более 10 лет. От 2 до 5 лет болели 24 пациента (23,5%), до 2 лет — 9 (8,8%), впервые выявленный диабет был у 2 человек (2,0%).

Инсулинопотребный сахарный диабет отмечен у 32 больных (21,6%). Таблетированные антидиабетические препараты принимали 52 пациента (51%). Уровень глюкозы при поступлении больных в неврологическое отделение в первые дни инсульта составлял: до 8 ммоль/л — у 3 человек (2,9%), от 8 до 10 ммоль/л — у 26 (25,5%), от 10 до 15 ммоль/л — у 61 (59,8%), более 15 ммоль/л — у 12 (11,8%).

У пациентов с инсультом средней тяжести и тяжелым течением уровень глюкозы в крови был выше 10 ммоль/л.

Повторный ишемический инсульт отмечен у 34 больных (33,3%), из них у 5 (4,9%) было сочетание ишемического и геморрагического инсультов. Повторный ишемический инсульт возник в другом сосудистом бассейне у 15 больных (14,7%). Сроки возникновения повторных инсультов были от 3 недель до 6 лет, чаще в пределах 2 лет. В группе сравнения повторный ишемический инсульт отмечен лишь у 5 человек (10%). Транзиторные ишемические атаки предшествовали развитию инсульта у 22 пациентов (21,6%), в группе сравнения — у 4 (13,3%). У большинства больных сахарным диабетом (62%) ишемический инсульт возникал в дневное и вечернее время.

По патогенетическому варианту в обеих группах преобладал атеротромботический инсульт (таблица 1).

таблица 1: Структура патогенетических подтипов инсульта в обследованных группах больных

Подтип инсульта	Исследуемая группа		Группа сравнения	
	Число больных	%	Число больных	%
Атеротромботический	60	58,8	25	50
Кардиоэмболический	20	19,6	10	20
Гемодинамический	7	6,9	7	14
Лакунарный	15	14,7	8	16
Всего больных	102	100	50	100

Сочетание сахарного диабета с артериальной гипертензией наблюдалось у 86,3% больных (88 человек), с ишемической болезнью сердца — у 78,4% (80), с ожирением разной степени — у 62,7% (64), что было статистически значимо чаще, чем в группе сравнения. Так, в группе сравнения артериальная гипертензия отмечена у 40% больных (20 человек), ишемическая болезнь сердца — у 50% (25), ожирение — у 20% (10).

В основной группе чаще, чем в группе сравнения, в анамнезе отмечены инфаркт миокарда (соответственно, 20,6% vs. 14%), мерцательная аритмия (21,6% vs. 16%), недоста-

точность кровообращения (38,2% vs. 20%). Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей наблюдался в основной группе у 9 человек (8,8%), в группе сравнения — у 4 (8%). В группе пациентов с сахарным диабетом отмечены также поражение почек, сетчатки глаза, периферических нервов диабетической этиологии. Пиелонефритом страдали 12 больных (11,8%), диабетической нефропатией — 8 (7,8%), диабетической ретинопатией различных стадий — 34 (33,3%), диабетической полинейропатией — 42 (41,2%).

При анализе клинических проявлений ОНМК у больных основной группы ишемический инсульт в каротидном бассейне диагностирован у 74 пациентов (72,5%), в том числе в бассейне кровоснабжения средней мозговой артерии — у 54 (53%) и передней мозговой артерии — у 4 (7,5%); ОНМК в вертебрально-базиллярном бассейне зарегистрировано у 28 человек (27,5%). В группе сравнения ОНМК в каротидном бассейне отмечено у 35 больных (70%) и в вертебрально-базиллярном бассейне — у 15 (30%).

У больных сахарным диабетом течение инсульта было более тяжелым. Так, статистически значимо чаще, чем в группе сравнения, отмечены выраженные расстройства сознания (таблица 2). Средние значения суммарного балла по шкале Глазго составили в основной группе $12 \pm 0,4$, в группе сравнения — $14 \pm 0,9$ ($p < 0,05$).

таблица 2: Распределение больных обследованных групп по уровню расстройства сознания

Уровень расстройства сознания	Основная группа		Группа сравнения	
	Число больных	%	Число больных	%
Оглушение	28	27,5	8	16
Сопор	18	17,6	4	8
Кома	6	5,9	1	2
Психомоторное возбуждение	6	5,9	2	4
Всего больных	58	56,9	15	30

Ишемический инсульт в основной группе протекал с выраженной очаговой неврологической симптоматикой. Среднее количество баллов по шкале Оргогозо составило в основной группе $36 \pm 1,6$, в группе сравнения — $48 \pm 4,8$; по Скандинавской шкале — соответственно, $32 \pm 0,52$ и $42 \pm 1,4$ ($p < 0,05$). Летальность у больных сахарным диабетом в остром периоде была в 2,5 раза выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

По данным лабораторного обследования, у больных сахарным диабетом значения гематокрита от 30% до 40% выявлены у 20 пациентов (19,6%), от 40% до 50% — у 70 (68,6%), свыше 50% — у 12 (11,8%). В группе сравнения значения гематокрита от 30% до 40% выявлены у 20 человек (40%), от 40% до 50% — у 25 (50%), свыше 50% — у 5 (10%).

Исследование липидного обмена обнаружило в группе ОНМК в сочетании с сахарным диабетом увеличение содержания холестерина, триглицеридов сыворотки крови, повышение индекса атерогенности и изменения липидного спектра с увеличением липопротеидов низкой плотности (таблица 3). Как видно из таблицы, эти изменения

таблица 3: Распределение больных обследованных групп в зависимости от показателей липидного спектра крови

Значения липидного спектра крови	Основная группа		Группа сравнения	
	Число больных	%	Число больных	%
<i>Холестерин</i>				
До 6,5 ммоль/л	28	27,5	12	24
6,5–8,0 ммоль/л	39	38,2	28	56
Более 8,0 ммоль/л	35	34,3	10	20
<i>Триглицериды</i>				
Превышают норму	70	68,6	5	10

были значительно более выраженными, чем у больных с ОНМК в группе сравнения.

По данным ультразвуковых методов исследования, признаки атеросклероза магистральных артерий головы были у всех больных основной группы. Стенозы и окклюзии внутренней сонной артерии при ОНМК в сочетании с сахарным диабетом выявлены статистически значимо чаще, чем в группе сравнения — соответственно, 40,1% и 26,7% ($p < 0,05$). При сахарном диабете чаще, чем в группе сравнения, отмечено наличие множественных эшелонированных стенозов внутренней сонной артерии (9,8% vs. 6,0%).

При КТ головного мозга в основной группе выраженный отек головного мозга наблюдался у 35 больных (34,3%), признаки дислокации — у 7 (6,86%). Средние размеры ишемического очага превышали аналогичные показатели в группе сравнения ($p < 0,05$). Ишемические очаги малых размеров в основной группе отмечены у 36 человек (35,3%), средние — у 45 (44,1%), большие ишемические очаги, достигающие размеров одной доли головного мозга, распространяющиеся на несколько долей — у 21 (20,6%). В группе сравнения данные показатели были, соответственно, у 25 (50%), 21 (42%) и 4 пациентов (8%). У больных сахарным диабетом в веществе головного мозга обнаружены множественные мелкие кисты (42 человека, 41,2%), явления лейкоареоза (15 человек, 14,7%), расширение субарахноидальных пространств (35 человек, 32,2%) и выраженная атрофия коры (21 человек, 20,6%), что свидетельствует о наличии у них длительно существовавшей хронической сосудисто-мозговой недостаточности.

Обсуждение

Изучение особенностей клинического течения острых нарушений мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом имеет большое значение. Как известно, сахарный диабет является фактором риска инсульта, особенно ишемического [9]. В остром периоде инсульта могут возникать преходящие нарушения углеводного обмена [14, 17], которые часто трудно отличить от сахарного диабета. Гипергликемия в остром периоде может быть проявлением стрессовой реакции на развившийся инсульт. Гипергликемия, определяемая как увеличение уровня глюкозы плазмы больше 8 ммоль/л при разовом исследовании или больше 6,7 ммоль/л при постоянном мониторинговании, имеет место примерно у 43% больных с острым инсультом [19]. Вопрос о том, связана ли гипергликемия с высвобождением кортикостероидов и катехоламинов в результате реак-

ции на стресс, является спорным [15, 18, 19]. Показано, что гипергликемия после инсульта сочетается с плохим прогнозом [15], поскольку, как предполагается, более тяжелые инсульты сопровождаются выраженным стресс-ответом и, соответственно, гипергликемией. Гипергликемия в данном случае является маркером тяжести инсульта. Однако имеются экспериментальные работы, которые показывают, что гипергликемия способна усиливать уже имеющиеся ишемические церебральные нарушения. Увеличение смертности и заболеваемости, сочетающееся с гипергликемией, может быть вызвано микро- и макрососудистыми осложнениями ранее диагностированного латентного диабета [10].

Значительная длительность сахарного диабета II типа и отсутствие декомпенсации заболевания к моменту развития ишемического инсульта свидетельствуют в пользу того, что в большинстве наблюдений возникновению инсульта предшествовал период развития патологических изменений, характеризующихся нарушением регуляции мозгового кровотока и снижением толерантности мозга к ишемии.

В исследуемой группе большинство составили женщины, что соответствует данным литературы [12]. Изучение популяции мужчин и женщин в возрасте 45–65 лет показало, что риск инсульта у больных диабетом II типа среди мужчин был в 3 раза, а среди женщин – в 5 раз выше, чем в контроле [16].

Больные диабетом подвержены высокому риску артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний, поражения почек, нарушения зрения [13]. Имеются данные, что в пожилом и старческом возрасте диабет обычно протекает стабильно, и ведущую роль в развитии церебральной патологии играют сосудистые факторы [4, 20]. В наших наблюдениях в основной группе достоверно чаще наблюдались артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и ожирение, а также ряд других форм патологии системы кровообращения. Клиническое течение ишемических инсультов при сахарном диабете было более тяжелым, расстройство сознания – более глубоким. Чаше, чем в группе сравнения, наблюдались повторные инсульты, отмечено сочетание ишемического и геморрагического инсультов, у значительного количества больных обнаружены проявления хронической сосудистой энцефалопатии. Дан-

ные результаты свидетельствуют о многообразных изменениях сосудистой системы мозга, включающих атеросклероз (макроангиопатию) крупных сосудов, микроангиопатию и нарушение сосудистого тонуса, а также подчеркивают роль хронической гипоксии в патогенезе поражения мозга при диабетических обменных и сосудистых нарушениях.

В большинстве наших наблюдений ишемический инсульт возникал в период активной деятельности, в дневное и вечернее время, что на этапе предварительной диагностики нередко склоняло врача в пользу геморрагического инсульта. По-видимому, этот факт можно объяснить наличием у больных хронической сосудисто-мозговой недостаточности, что с большей вероятностью вело, при необходимости увеличения кровоснабжения мозга в период активной деятельности, к развитию острой гипоксии.

Обращают на себя внимание более выраженные нарушения липидного обмена в основной группе по сравнению с группой сравнения. Дизлипидотеинемия в сочетании с атеросклерозом, артериальной гипертензией, инсулинорезистентностью, ожирением может быть проявлением метаболического синдрома у больных сахарным диабетом. Выделению метаболического синдрома в настоящее время придается большое клиническое значение [8].

При ОНМК в сочетании с сахарным диабетом были обнаружены более выраженные, чем у больных с ишемическим инсультом без сахарного диабета, признаки атеросклеротического поражения экстракраниальных артерий, а также более тяжелые очаговые постишемические изменения в веществе мозга. Более того, у больных сахарным диабетом в мозге регулярно фиксировались также множественные мелкие кисты, явления лейкоареоза, атрофические изменения, что может рассматриваться как дополнительное подтверждение наличия у них хронической недостаточности мозгового кровообращения.

Выявленные особенности течения острого периода ишемического инсульта у больных сахарным диабетом II типа должны учитываться при проведении дифференциальной диагностики и уточнении тактики лечения данной категории больных.

Список литературы

1. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000.
2. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997.
3. Верещагин Н.В., Пирадов М.А. Инсульт: оценка проблемы. Неврол. журн. 1999; 5: 4–10.
4. Гайгалайте В., Богуславский Д. Ишемический инсульт у людей в возрасте 85 лет и старше. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова (приложение «Инсульт») 2002; 5: 17–21.
5. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Ясаманова А.Н. и др. Этиологические факторы риска хронической сосудистой мозговой недостаточности и ишемического инсульта. Журн. неврол. и пси-

- хиатрии им. С.С. Корсакова (приложение «Инсульт») 2001; 1: 41–45.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
7. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В. и др. Эпидемиология инсулин-независимого сахарного диабета. Проблемы эндокринологии 1998; 3: 45–49.
8. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диабетологию. М.: Берг, 1998.
9. Де Фритас Г.Р., Богуславский Д. Первичная профилактика инсульта. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова (приложение «Инсульт») 2001; 1: 7–19.

10. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. / Под ред. Ч.П. Ворлоу, М.С. Дениса, Ж. ван Гейна и др. СПб.: Политехника, 1998.
11. Клиническая эндокринология: руководство (3-е изд.). / Под ред. Н.Т. Старковой. СПб: Питер, 2002.
12. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете (основы нейродиабетологии). 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1981.
13. Смирнов В.Е., Манвелов Л.С. Факторы риска сосудистых поражений мозга у больных сахарным диабетом. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова (приложение «Инсульт») 2001; 3: 8–14.
14. Шувакина Н.А. К вопросу о патогенезе диабетического синдрома в остром периоде тяжелого инсульта. В сб.: Труды Ун-та дружбы народов им. Патриса Лумумбы. Серия «Медицина». Т. 64, вып. 9. М., 1973: 86–92.
15. Candelise L., Landi G., Orazio E.N. et al. Prognostic significance of hyperglycaemia in acute stroke. Arch. Neurol. 1985; 42: 661–663.
16. Lehto S., Ronnemaa T., Pyorala K. et al. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. Stroke 1996; 27: 63–68.
17. Melamed E. Reactive hyperglycemia in patients with acute stroke. J. Neurol. Sci. 1976; 29: 267–275.
18. O'Neill P.A., Davies I., Fullerton K.J. et al. Stress hormone and blood glucose response following acute stroke in elderly. Stroke 1991; 22: 842–847.
19. Van Kooten F., Hoogerbrugge N., Naarding P. et al. Hyperglycaemia in the acute phase of stroke is not caused by stress. Stroke 1993; 24: 1129–1132.
20. Woo J., Ho S.C., Yuen Y.K. et al. Cardiovascular risk factors and 18-month mortality and morbidity in an elderly Chinese population aged 70 years and over. Gerontology 1998; 44: 51–55.

Acute phase of ischemic stroke in diabetes mellitus of type II

A.I. Ermolaeva

Medical Institute of the Perm State University, Perm

Key words: ischemic stroke, diabetes mellitus, acute phase, clinical manifestations.

Examination of 102 patients with acute ischemic stroke and diabetes mellitus of type II was carried out. Cerebral ischemia developed on the background of concomitant risk factors: hypertension, coronary disease, and dislipidemia. Ischemic stroke in diabetes mellitus type II has several characteristic features in the acute phase: it occurs frequently in the period of patient's daily activity, clinical presentations are more severe and include severe

disturbances of consciousness and marked focal neurological symptoms. Repeated strokes occur in 33% of cases. According to pathogenetic subtype, atherothrombotic stroke is prevalent in diabetes mellitus of type II. Computed tomography in the majority of patients showed multiple small cysts, leucoarosis and atrophic changes, that suggests the presence of long-term chronic insufficiency of cerebral blood flow.

Ультраструктура синапсов коры большого мозга человека в старческом возрасте

Н.Н. Боголепов

Научный центр неврологии РАМН, Москва

В настоящем электронно-микроскопическом исследовании показаны изменения ультраструктуры синапсов сенсомоторной и лобной областей коры большого мозга человека в старческом возрасте. Выявлены изменения в распределении синаптических пузырьков в пресинаптической оторостке и механизмах их сближения и стыковки с пресинаптической мембраной. Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что нарушение взаимодействия синаптических пузырьков и пресинаптической мембраны является стадией, предшествующей деструкции и исчезновению синапса.

Ключевые слова: синапс, возрастные изменения, функциональная асинапсия, синаптическая патология.

В настоящее время изучение синапсоархитектоники мозга — одна из актуальных проблем неврологии. Синапсоархитектоника лежит в основе системной деятельности мозга, механизмов адаптации, обучения, компенсации нарушенных функций. Ультраструктура и организация межнейронных связей мозга изучалась в нашей лаборатории на протяжении многих лет [1, 5, 6] и продолжает оставаться основным направлением работы.

Один из приоритетов в изучении синапсоархитектоники — анализ возрастных изменений синапсов [27]. Это направление работ позволяет раскрывать характеристики, которые являются структурной базой нарушений интегративной деятельности мозга, патологии когнитивных функций и системной деятельности мозга при старении.

Изменениям синапсов в пожилом и старческом возрасте посвящена достаточно большая литература [7, 8, 23, 25, 29, 30]. В нашей лаборатории также проводились исследования изменений синапсов в коре большого мозга человека и экспериментальных животных в возрастном аспекте [2–4]. Однако ряд вопросов возрастных изменений синапсов требует дальнейшего изучения.

Целью настоящей работы было изучение изменений ультраструктуры синапсов коры большого мозга человека в старческом возрасте, сопровождающихся нарушением их функций, а также анализ перехода этих изменений в деструктивные, приводящие к ликвидации контакта и уменьшению общего числа синапсов в изучаемой области коры большого мозга.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования служил мозг 10 больных в возрасте от 70 до 80 лет. Отбирались только те случаи, в которых больной погибал от причин, не связанных непосредственно с поражением мозга. Изучались сенсомоторная и лобная области коры большого мозга.

Материал для электронно-микроскопического исследования готовили в лаборатории ультраструктуры и цитохимии

мозга отдела исследований мозга Научного центра неврологии РАМН. Работу проводили на микроскопе Hitachi H600.

Результаты

Возрастные изменения ультраструктуры синапсов складываются из изменений пресинаптических отростков, нарушения взаиморасположения синаптических пузырьков и пресинаптической мембраны (их сближения, соприкосновения и стыковки), трансформации липопротеиновых комплексов цитоплазмы пресинаптического отростка, прилежащей к пресинаптической мембране. Одновременно изменяется ультраструктура постсинаптических отростков, прежде всего за счет цитоплазмы, прилежащей к постсинаптической мембране.

Рассмотрим последовательно эти процессы, которые в начальных стадиях являются функциональными, но затем могут приводить к деструктивным изменениям синапсов и предшествовать их исчезновению.

При просмотре ультратонких срезов мозга пожилого человека прежде всего обращают на себя внимание изменения ультраструктуры пресинаптических отростков. Они выглядят просветленными, количество синаптических пузырьков в них уменьшено, нарушается также распределение пузырьков. Синаптические пузырьки не заполняют весь пресинаптический отросток с увеличением их количества у пресинаптической мембраны, как это наблюдается в структуре нормального синапса. В большинстве контактов в мозгу старого человека они образуют лишь скопления у пресинаптической мембраны или располагаются группами вблизи от нее. Вместо синаптических пузырьков в пресинаптических отростках появляются скопления мелкогранулярного материала и фибриллы небольшой протяженности. Пресинаптические окончания при этом выглядят несколько набухшими, однако отчетные окончания встречаются редко.

Нарушение распределения синаптических пузырьков в пресинаптическом отростке, уменьшение их количества и замещение пузырьков гранулярным и фибриллярным

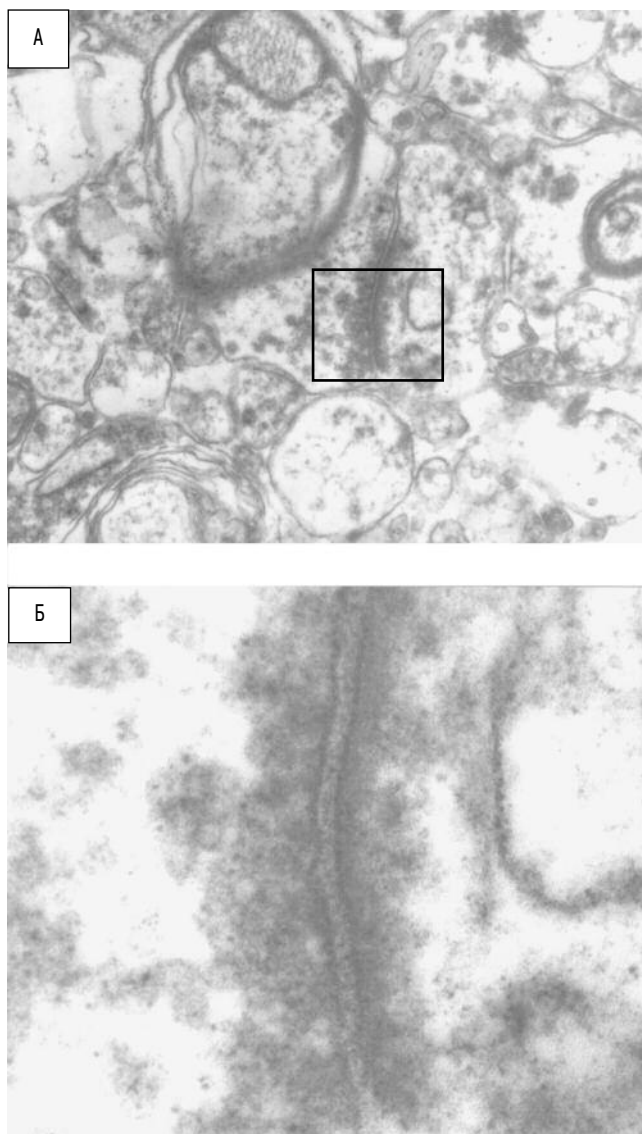


рис. 1: Синапс сенсомоторной области коры большого мозга человека 70 лет
А – нарушено распределение синаптических пузырьков в отростке, скопление в пресинаптическом отростке мелкогранулярного и фибриллярного материала. Увеличение $\times 20\,000$.
Б – увеличенный фрагмент рис. А (изображение в рамке). Количество осмиофильного материала у пресинаптической и постсинаптической мембран увеличено. Синаптические пузырьки теряют четкость контура. Нарушение стыковки пузырьков и мембраны. Увеличение $\times 100\,000$.

материалом свидетельствуют о нарушении цитоскелета пресинаптического отростка, изменении аксонального транспорта и, следовательно, механизмов приближения, соприкосновения и стыковки синаптических пузырьков и пресинаптической мембраны. В синапсах людей старше 70 лет были выявлены затруднения в непосредственном приближении синаптических пузырьков к пресинаптической мембране, стыковке с ней и выделении медиатора в синаптическую щель.

Как сказано выше, синаптические пузырьки образуют скопления у пресинаптической мембраны, при этом сами они заметно изменяются: четкость их контуров теряется, мембраны многих из них выглядят «размытыми», между пузырьками, объединенными в группы, располагаются скопления мелкогранулярного осмиофильного материала.

На рис. 1 А представлен синапс из сенсомоторной коры большого мозга человека 70 лет. Синапс находится в начальной стадии изменений. Синаптические пузырьки еще располагаются по всему пресинаптическому отростку, хотя и неравномерно. Видны их скопления на отдалении от пресинаптической мембраны. Некоторые из них имеют размытый контур и формируют небольшие цепочки из нескольких пузырьков.

Анализ активной зоны синапса показывает, что она претерпевает с возрастом выраженные изменения, являющиеся составной частью изменений пресинаптических отростков. Эти изменения складываются из уменьшения количества синаптических пузырьков, стыкованных с пресинаптической мембраной, потери их дискретности, «размытости» контура их мембран, формирования скоплений осмиофильного материала, в которых нечетко выявляются отдельные пузырьки.

Следует отметить образование у пресинаптической мембраны осмиофильного материала, который как бы отделяет от нее синаптические пузырьки (рис. 1 Б). В синапсах в старческом возрасте следует также обратить внимание на скопление у постсинаптической мембраны в постсинаптическом отростке большого количества осмиофильного материала, имеющего особенно высокую электронную плотность непосредственно у самой мембраны.

Следующая стадия изменений синапсов – контакты с патологическими изменениями. К ним относятся (рис. 2 А): грубые нарушения ультраструктуры синаптических пузырьков, большая часть которых не имеет четкого контура; размытость мембран, окружающих пузырьки; потеря пузырьками обычной для них округлой или овальной формы. Изменение электронной плотности пузырьков формирует скопление осмиофильного материала.

В некоторых случаях образуются цепочки или скопления синаптических пузырьков, в которых они соединены более плотным осмиофильным материалом, включающим как белки мембраны пузырька, так и липопротеиновые комплексы пресинаптического отростка.

Необходимо обратить внимание на то, что у пресинаптической мембраны синаптические пузырьки в большинстве своем замещаются осмиофильным материалом, хотя тенденция их движения к мембране сохраняется. В этой стадии нередко выявляются синапсы, у которых отсутствует непосредственный контакт синаптических пузырьков с пресинаптической мембраной или количество пузырьков, соприкасающихся с мембраной, заметно уменьшено (рис. 2 Б). В таких случаях между пузырьками и мембраной чаще всего наблюдается полоска осмиофильного материала шириной около 30–70 нм либо скопление осмиофильного материала включает в себя отдельные пузырьки с нечеткими измененными контурами.

Были выявлены также синапсы, в которых осмиофильный материал не оттеснял пузырьки от мембраны или не становился преградой между ними и мембраной, но замещал их. В этих случаях вблизи от пресинаптической мембраны синаптические пузырьки теряют свой четкий контур, на месте их скопления образуется осмиофильный материал, в котором изредка могут намечаться контуры отдельных пузырьков. Этот электронноплотный

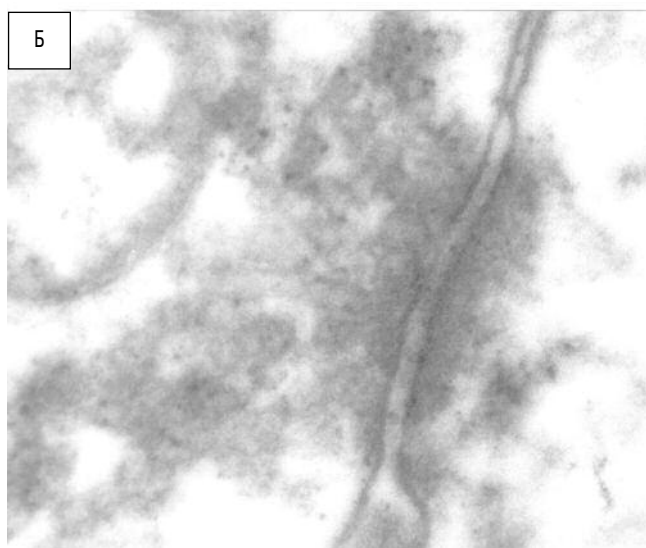
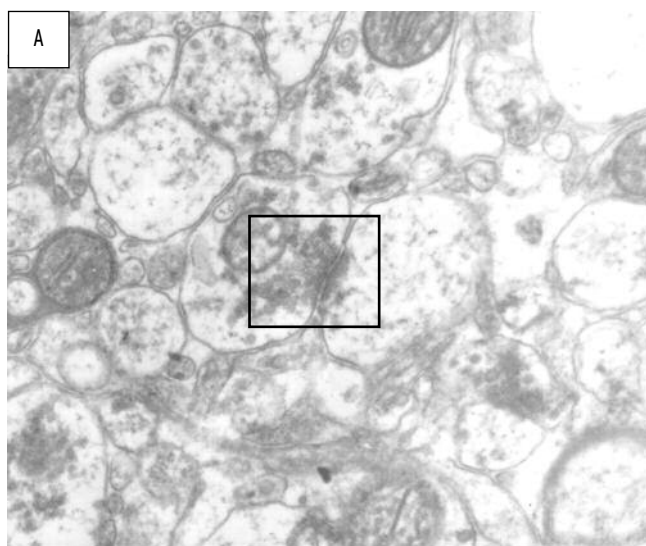


рис. 2: Синапс сенсорной области коры большого мозга человека 70 лет
А – демонстрируется объединение скоплений синаптических пузырьков в группы и короткие цепочки, нарушение ультраструктуры митохондрий в этом пресинаптическом отростке. Увеличение $\times 20\,000$. Б – увеличенный фрагмент рис. А (изображение в рамке). Показано нарушение дискретности синаптических пузырьков, превращение их в образования с размытыми контурами, замещение стыковки пузырьков с мембраной скоплением осмиофильного материала. Увеличение $\times 100\,000$.

материал неоднороден: в нем имеются участки большой плотности и очаги просветления. Участки повышенной электронной плотности располагаются как у мембраны, так и на расстоянии 40–50 нм от нее. Размеры скопления осмиофильного материала также весьма вариabельны по протяженности вдоль мембран и по углублению в пресинаптический отросток.

В некоторых случаях скопление осмиофильного материала вдоль пресинаптической мембраны настолько выражено, что можно говорить уже не о синаптическом, а о десмосомовидном контакте. Нам представляется, что подобные изменения ультраструктуры синапсов могут служить структурной основой для термина «функциональная асинапсия», когда контакт еще существует, но уже не работает.

При старении нередко встречаются пресинаптические окончания, которые имеют и активные зоны с синаптическими пузырьками, прилежащими к мембране, и десмосомовидные контакты. Десмосомовидные контакты – одна из переходных стадий от работающего синапса к его исчезновению. В таких контактах не осуществляется передача импульса, но он какое-то время остается «резервным» и при определенных условиях может восстанавливать свою функцию.

Таким образом, прежде чем синапс исчезает, он проходит несколько стадий изменений, которые сначала снижают функциональную активность этого контакта, затем приводят к прекращению функции данного контакта при еще частично сохраненной его ультраструктуре и, наконец, к его деструкции и исчезновению.

В пожилом возрасте изменяется ультраструктура не только пресинаптических отростков, но и постсинаптических компонентов синапсов.

У пожилых людей по сравнению с молодыми скопления осмиофильного материала у постсинаптической мембраны выражены более сильно в коре большого мозга. Они, как правило, не располагаются в виде равномерного, сравнительно узкого уплотнения у мембраны. Часто наблюдаются глубокие клинья мелкогранулярного материала в цитоплазму постсинаптического отростка. При изучении межнейронных контактов при старении встречаются, хотя и редко, синапсы с выраженными деструктивными изменениями. К ним относится появление в пресинаптическом отростке лизосом и липидных включений, что сочетается с образованием в нем большого количества гранулярного и фибриллярного материала (рис. 3 А). Анализ активной зоны этого синапса при большом увеличении (рис. 3 Б) показывает, что одновременно идет нарушение контакта: резкое уменьшение количества синаптических пузырьков у пресинаптической мембраны, нарушение с ней контакта пузырьков, скопление у мембраны мелкогранулярного осмиофильного материала, частично замещающего синаптические пузырьки и частично встраивающегося между сохранившимися пузырьками и мембраной. Анализ ультраструктуры данного синапса указывает на выраженные нарушения его функции и свидетельствует о том, что это фаза разрушения синапса и его исчезновения.

Патологические изменения отдельных синапсов и их исчезновение приводят к нарушениям афферентно-эфферентных соотношений и реорганизации синапсоархитектоники нервных центров. Наиболее заметно страдают аксо-шиповые синапсы, синапсы на тонких веточках дендритов, уменьшается количество синапсов на тонких веточках дендритов, сокращается число дендро-дендритных и аксо-аксонных связей, исчезают реципрокные связи. В меньшей степени изменяются синапсы на крупных стволах дендритов и аксо-соматические связи.

Обсуждение

Таким образом, в результате работы показано возникающее при старении нарушение распределения и уменьшение количества синаптических пузырьков в пресинаптических отростках, изменение ультраструктуры мембран пузырьков, нарушение прикрепления синаптических

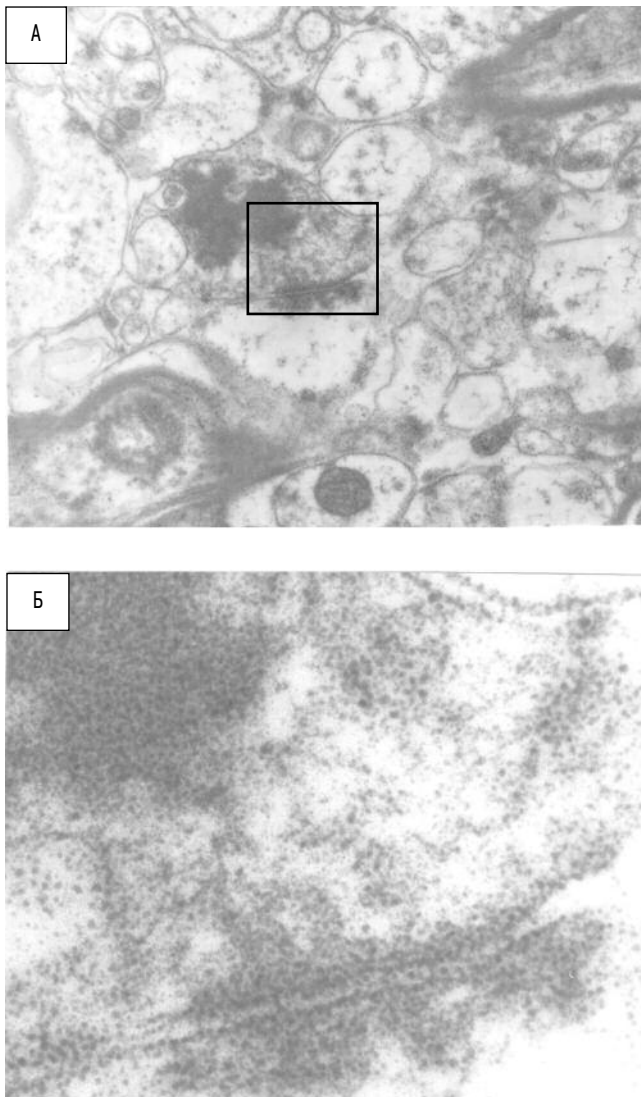


рис. 3: Синапс сенсомоторной коры большого мозга человека 70 лет
А – выраженная деструкция пресинаптического отростка, скопление в нем осmioфильного материала и появление липидных включений и лизосом. Увеличение $\times 20\,000$. Б – увеличенный фрагмент рис. А (изображение в рамке). Нарушение контакта синаптических пузырьков и пресинаптической мембраны. Увеличение $\times 100\,000$.

пузырьков к пресинаптической мембране. Выявлены также стадии формирования десмосомовидных контактов на месте синаптических мембран.

Изменения в распределении синаптических пузырьков и нарушения в цитоскелете пресинаптического отростка могут быть связаны с нарушением энзимных систем, участвующих в поддержании ионного гомеостаза пресинаптического отростка [13]. Показанные изменения синаптических пузырьков, возможно, в определенной мере обусловлены уменьшением количества белков, связанных с синаптической передачей, что было обнаружено у 12-месячных мышей в исследовании SAMP-10 [30]. Выявленные нами при старении нарушения стыковки синаптических пузырьков и пресинаптической мембраны развивают представления J. Adams [7] об изменении пресинаптического парамембранного уплотнения при старении.

На нарушения в архитектонике синапсов при старении указывают и другие данные литературы. Показано уменьшение количества синаптических пузырьков в сенсомоторной коре старых крыс [16], изменение с возрастом энзимов и рецепторов синаптических мембран [15]. Изменения митохондрий в синапсах свидетельствуют о возрастных нарушениях синаптического энергетического метаболизма [9].

Важно отметить, что показанные в настоящей работе изменения расположения синаптических пузырьков в непосредственной близости к пресинаптической мембране и на некотором расстоянии от нее позволяют на основании нарушений ультраструктуры пузырьков и механизмов их стыковки с мембраной говорить о функциональной асинапсии.

Это находит подтверждение и в данных литературы. M. Jawamoto et al. [14] показали, что у старых крыс уменьшение выделения медиатора из пресинаптического отростка обусловлено прежде всего редукцией определенных белковых компонентов вольтаж-зависимых кальциевых каналов, которые принимают участие в реализации действия медиатора. Нарушение ультраструктуры и функции кальциевых каналов, вероятно, приводит к конформационным изменениям липопротеиновых комплексов цитоплазмы, прилежащих к пресинаптической мембране, что выражается при электронномикроскопическом исследовании в формировании различной формы и выраженности осmioфильных скоплений у мембраны. Возрастные изменения ультраструктуры и функции кальциевых каналов были отмечены также в работе G. Akopian и J.P. Walsh [8].

Выявленные нами изменения цитоплазмы постсинаптического отростка, прилежащего к постсинаптической мембране, также указывают на изменения функциональных возможностей контакта. В литературе отмечается и то, что выявленная в синапсах гиппокампа при старении редукция постсинаптического уплотнения связана с изменением содержания постсинаптических протеинов и ведет к снижению функции синапсов [21].

Показанные в работе изменения синапсов могут быть структурной предпосылкой их деструкции и исчезновения. На уменьшение количества синапсов при старении указывает ряд авторов [7, 10, 12, 22, 26, 32, 35]. При этом связанные с возрастом изменения синапсов в различной степени выявляются в разных областях коры [7, 20, 28] и имеют свои региональные особенности [11, 24]. В старческом возрасте отмечено также уменьшение количества перфорированных синапсов различного типа и локализации [12, 33]. Наиболее заметно снижается число синапсов на шипиках и тонких ветвях дендритов, в меньшей степени – на крупных стволах дендритов и телах нервных клеток. Одновременно с уменьшением числа синапсов снижается количество мелких ветвей дендритов за счет их атрофии [34]. В связи с неравномерным уменьшением при старении синапсов различного типа представляют интерес работы, в которых отмечено изменение при этом соотношения возбуждающих и тормозных синапсов [19, 29].

Следует отметить, что пластичность синапсоархитектоники при старении в определенной мере сохраняется [25]. В то же время имеются работы, авторы которых считают, что число синаптических связей уменьшается преимущественно

но при патологических процессах, развивающихся в старческом возрасте. Речь идет прежде всего о болезни Альцгеймера [17, 31, 28], когда количество синапсов снижается особенно заметно.

Существует также точка зрения, что число синапсов при старении не уменьшается [32], хотя при этом отмечаются изменения их ультраструктуры [18].

Таким образом, показанные изменения ультраструктуры синапсов являются одним из компонентов инволютивных изменений мозга. Обнаруженные патологические изменения пресинаптических отростков и механизмов сближения

и стыковки синаптических пузырьков и пресинаптической мембраны нарушают выделение медиатора, ухудшают синаптическую передачу и приводят к функциональной асинапсии, когда синапс еще существует, но уже не функционирует. Изменения пресинаптических отростков и взаимодействие синаптических пузырьков с пресинаптической мембраной являются стадией, предшествующей деструкции и исчезновению ранее функционировавших синапсов. Изменения цитоплазмы постсинаптического отростка, прилежащей к постсинаптической мембране, указывают на нарушение рецепторной функции постсинаптического компонента контакта.

Список литературы

1. Боголепов Н.Н. Ультраструктура синапсов в норме и патологии. М.: Медицина, 1975.
2. Боголепов Н.Н. Изменения ультраструктуры активной зоны синапсов коры большого мозга при старении. Российские морфологические ведомости 1999; 1: 36–40.
3. Боголепов Н.Н. Возрастные изменения ультраструктуры синапсов коры большого мозга. Морфология 2002; 2-3: 23–25.
4. Боголепов Н.Н., Фрумкина Л.Е. Возрастные изменения ультраструктуры синапсов в мозгу человека. Морфология 2006; 4: 24–28.
5. Саркисов С.А., Боголепов Н.Н. Электронная микроскопия мозга. М.: Медицина, 1967.
6. Семченко В.В., Степанов С.Е., Боголепов Н.Н. Синаптическая пластичность головного мозга. Омск, 2008.
7. Adams J. Plasticity of the synaptic contact zone following loss of synapses in the cerebral cortex of aging humans. Brain Res. 1987; 424: 343–351.
8. Akopian G., Walsh J.P. Pre- and postsynaptic contributions to age-related alterations in corticostriatal synaptic plasticity. Synapse 2006; 60: 233–238.
9. Bertoni-Freddari C., Fattoretti P., Casoli T. et al. Morphological plasticity of synaptic mitochondria during aging. Brain Res. 1993; 628: 193–200.
10. Bertoni-Freddari C., Fattoretti P., Giorgetti B. et al. Synaptic pathology in the brain cortex of old monkeys as early alteration in senile plaque formation. Rejuvenation Res. 2006; 9: 85–88.
11. Brunso-Bechtold J.K., Linville M.C., Sonntag W.E. Age-related synaptic changes in sensorimotor cortex of the Brown Norway X fischer 334 rat. Brain Res. 2000; 872: 125–133.
12. Geinisman V., de Toledo-Morrell L., Morrell F. Loss of perforated synapses in the dentate gyrus: morphological substrate of memory deficit in aged rats. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1986; 83: 2027–2031.
13. Gorini A., Canosi U., Devecchi E. et al. AMPase enzyme activities during ageing in different types of somatic and synaptic plasma membranes from rat frontal cerebral cortex. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2002; 26: 81–90.
14. Jawamoto M., Hagishita T., Shoji-Kasai V. et al. Age-related changes in the levels of voltage-dependent calcium channels and other synaptic proteins in rat brain cortices. Neurosci. Lett. 2004; 336: 277–281.
15. Konev S.V., Aksentsev St., Okun I.M. et al. Structural reorganization of the brain synaptic membranes and aging. Fiziol. Zh. 1990; 36: 36–42.
16. Langmeier M., Trojan S. Presynaptic terminals in the sensorimotor area of the cerebral cortex in old laboratory rats. Sb. Lek. 1991; 93: 203–210.
17. Lin X., Erikson C., Brun A. Cortical synaptic changes and gliosis in normal aging, alzheimer's disease and frontal lobe degeneration. Dementia 1996; 7: 128–134.
18. Lovova I., Lovov V., Petcov V.D. Quantification of the synapses in the hippocampus of aged rats. Z. Mikrosk. Anat. Forsch. 1989; 103: 447–458.
19. Luebke J.I., Chang V.M., Moore T.L. et al. Normal aging results in decreased synaptic excitation and increased synaptic inhibition of layer 2/3 pyramidal cells in the monkey prefrontal cortex. Neuroscience 2004; 125: 277–288.
20. Moll G.H., Mehnert C., Wicher M. et al. Age-associated changes in the densities of presynaptic monoamine transporters in different regions of the rat brain from early juvenile life to late adulthood. Brain Res. Dev. 2000; 119: 251–257.
21. Nyffeler M., Zhang W.N., Feldon J. et al. Differential expression of PSD proteins in age-related spatial learning impairments. Neurobiol. Aging. 2005; 27: 30.
22. Pakkenberg B., Pelvig D., Marnier L. et al. Aging and the human neocortex. Exp. Gerontol. 2003; 38: 95–99.
23. Peters A. Structural changes that occur during normal aging of primate cerebral hemispheres. Neurosci. Biobehav. Rev. 2002; 26: 733–41.
24. Peters A., Moss M.B., Sethares C. The effects of aging on layer 1 of primary visual cortex in the rhesus monkey. Cereb. Cortex 2001; 11: 93–103.
25. Platano D., Bertoni-Freddari C., Fattoretti P. et al. Structural synaptic remodeling in the perirhinal cortex of adult and old rats following object recognition visual training. Rejuvenation Res. 2006; 9: 102–106.
26. Poe B.H., Linville C., Brunso-Dechtold J. Age-related decline of presumptive inhibitory synapses in the sensorimotor cortex as revealed by physical dissection. J. Comp. Neurol., 2001; 439: 65–72.
27. Saito V., Katsumaru H., Wilson C.J. et al. Light and electron microscopic study of corticorubral synapses in adult cat: evidence for extensive synaptic remodeling during postnatal development. J. Comp. Neurol. 2001; 440: 236–244.
28. Scheff S.W., Price D.A., Sparks D.L. Quantitative assessment if possible age-related change in synaptic numbers in the human frontal cortex. Neurobiol. Aging 2001; 22: 355?365.
29. Shi L., Pang H., Linville M.C. et al. Maintenance of inhibitory interneurons and bontons in sensorimotor cortex between middle and old age in Fischer 344X-Brown Norway rats. J. Chem. Neuroanat. 2006; 32: 46–53.
30. Shimada A., Keino H., Satoh M. et al. Age-related loss synapses in the frontal cortex of SAMPIO mouse: a model of cerebral degeneration. Synapse 2003; 48: 198–204.
31. Terry R.D., Katzman R. Life span and synapses: will there be a primary senile dementia. Neurobiol. Aging 2001; 20: 347–348.

32. Tigges J., Herndon J.G., Rosene D.L. Preservation into old age of synaptic number and size in the supragranular layer of the dentate gyrus in rhesus monkeys. *Acta Anat. (Basel)* 1996; 157: 63–72.

33. De Tolledo-Morrell L., Geinisman V., Morrell F. Age-dependent alterations in hippocampal synaptic plasticity: relation to memory disorders. *Neurobiol. Aging* 1988; 9: 581–590.

34. Toussaint C., Kugler P. Morphometric analysis of mitochondria and boutons in the dentate gyrus molecular layer of aged rats. *Anat. Embryol. (Berl.)* 1989; 179: 411–414.

35. Wong T.P., Campbell P.M., Ribeiro-da-Silva A. et al. Synaptic numbers across cortical laminae and cognitive performance of rat during ageing. *Neuroscience* 1998; 84: 403–412.

Ultrastructure of synapses of human cerebral cortex in the old age

N.N. Bogolepov

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

Key words: synapse, age-related changes, functional asynapsy, synaptic pathology.

In the present electron-microscopic study, changes of ultrastructure of synapses in the sensory-motor and frontal cerebral cortex in humans of old age are demonstrated. Abnormalities of distribution of synaptic vesicles in the presynaptic ending and changes of mechanisms of their rapprochement and attachment to the

presynaptic membrane were found. Analysis of the obtained results suggests that disturbed interaction between synaptic vesicles and presynaptic membrane represents a stage preceding the destruction and disappearance of the synapse.

Клинико-генетическая характеристика наследственных ламинопатий

Е.Л. Дадали¹, Д.С. Билева², И.В. Угаров¹

¹Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

²Кафедра генетики медико-биологического факультета Российского государственного медицинского университета, Москва

Ламинопатии относятся к обширной аллельной серии болезней, вызванных мутациями одного гена — *LMNA*, кодирующего белок ламин А/С. Различные мутации в гене *LMNA* вызывают аутосомно-доминантную и аутосомно-рецессивную мышечную дистрофию Эмери–Дрейфуса, дилатационную кардиомиопатию 1А, семейную частичную липодистрофию, атипичный синдром Вернера, прогерия Хатчинсона–Гилфорда и моторно-сенсорную полинейропатию типа 2В1. В обзоре рассматриваются структура и функции ламин, клиническая характеристика наследственных ламинопатий, их этиопатогенез и молекулярные основы развития.

Ключевые слова: ламины, ламинопатии, этиология, патогенез, клинико-генетические характеристики.

В последние годы в связи с успехами молекулярной генетики, приведшими к картированию и идентификации генов значительного числа моногенных наследственных заболеваний, стали возникать трудности в создании их классификационной структуры [1, 2]. Например, мутации в одном и том же гене могут привести как к проявлению различных по тяжести клинических форм одного заболевания (аллельная гетерогенность), так и к возникновению различных по клиническим проявлениям нозологических форм (так называемые «аллельные серии»). Наряду с этим мутации различных генов могут приводить к возникновению идентичных по клиническим проявлениям заболеваний (локусная гетерогенность). В настоящее время все чаще при систематике моногенных болезней их объединяют в группы заболеваний, имеющих сходные патогенетические механизмы и/или обусловленных нарушением функции белков, локализованных в определенных тканях или клеточных структурах. Так, выделяют болезни ионных каналов, коллагенопатии, лизосомные, пероксисомные, митохондриальные и др. (каждая из этих групп чрезвычайно гетерогенна). С другой стороны, в последние годы увеличивается количество заболеваний, которые можно отнести к аллельным сериям [3]. Определение нозологического спектра и изучение особенностей клинических проявлений таких заболеваний позволят спланировать объем и характер используемых при диагностике методов молекулярно-генетического анализа и повысить эффективность профилактических мероприятий в отягощенных семьях.

Одной из групп заболеваний, составляющих аллельные серии, являются ламинопатии. Они обусловлены мутациями в гене ламина А/С (*LMNA*), приводящими к изменению структуры и функции белка ламина А. Цель настоящего обзора — обобщение современных представлений о структуре и функции ламин, описание особенностей клинических проявлений заболеваний, обусловленных мутациями в гене *LMNA*, и их этиопатогенетических механизмов, а также представление показаний для направления больных на исследование мутаций в гене *LMNA*.

Структура и функция ламин

Известно, что оболочка клеточных ядер включает три основных компонента: наружную мембрану, внутреннюю мембрану и лежащую под ней тонкую ядерную пластинку — ламину, образованную белковыми комплексами, в состав которых входят различные группы ламин. Нити ламин образуют волокнистую сеть на нуклеоплазматической стороне внутренней ядерной мембраны, являясь якорем для мультипротеиновых комплексов как внутренней, так и внешней ядерной мембраны. Таким образом, ламины участвуют в механическом сцеплении и взаимодействии белков нуклеоскелета и цитоскелета, и их основная функция заключается в сохранении формы и размеров клеточного ядра посредством формирования комплексов с белками ядерной мембраны и цитоплазматическими структурами (рис.1) [7, 16, 34, 41, 42].

Выделяют два основных типа ламин — А и В. Ламины группы А (А, АД10, С и С2) — это продукты гена *LMNA*, локализованного в длинном плече первой хромосомы (1q21.2–q21.3) и состоящего из 12 экзонов [28]. Ламины В1 и В2 являются продуктами генов *LMNB1* и *LMNB2*, локализованных в хромосомах 5q23 и 19q13 соответственно. Установлено, что ламины В1 и В2 интенсивно экспрессируются в делящихся клетках, для которых их потеря летальна.

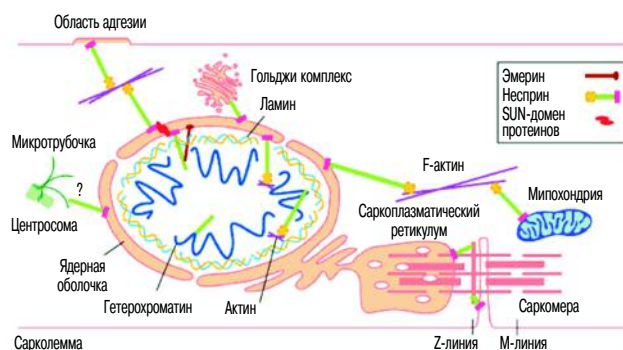


рис. 1: Взаимодействие ламин с хроматином и цитоплазматическими структурами (по: Maidment S., 2002)

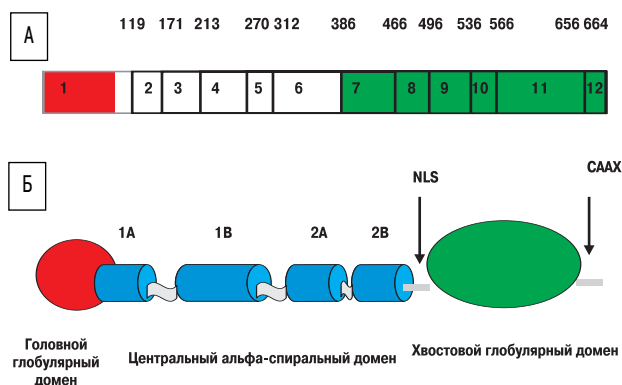


рис. 2: Структура гена *LMNA* и белка ламина

А – структура гена *LMNA*. Большая часть 1-го экзона (выделена красным цветом) кодирует головной домен, а экзоны 7–12 (выделены зеленым цветом) – хвостовой домен. В хвостовом домене имеется ядерный локализационный сигнал, необходимый для транспорта белка из цитоплазмы в ядро. Б – доменная структура белка ламина.

на, а ламины А-типа встречаются в основном в дифференцированных тканях [18]. Таким образом, большинство наследственных ламинопатий обусловлено мутациями в гене *LMNA* и нарушением структуры и функции белка ламина А. Этот белок имеет доменную структуру и состоит из глобулярного головного домена (N-конца), центрального альфа-спирального домена и большого глобулярного хвостового домена (С-конца) (рис. 2).

Ламины А-типа относятся к числу основных белков, обеспечивающих синхронность протекания, распада и восстановления ядерной мембраны в процессе клеточного деления. Показано: в профазе митоза происходит фосфорилирование ламин, приводящее к их распаду, что является сигналом к разрушению ядерной оболочки [36]. В противоположность этому в телофазе происходит дефосфорилирование ламин, приводящее к их агрегации. Считается, что процесс реполяризации ламин стимулирует восстановление ядерной оболочки. Исследованиями последних лет установлено, что ламины тесно взаимодействуют с хроматином клеточного ядра и тем самым участвуют в осуществлении матричных процессов в клетке (транскрипции и репликации).

Клиническая характеристика наследственных ламинопатий

К настоящему времени показано, что мутации в гене *LMNA* являются этиологическим фактором 11 (!) самостоятельных нозологических форм, входящих в состав пяти групп наследственных болезней – прогрессирующих мышечных дистрофий, дилатационных кардиомиопатий, липодистрофий, наследственных моторно-сенсорных нейропатий и синдромов преждевременного старения. Наиболее часто мутации в гене *LMNA* приводят к поражению скелетных мышц, миокарда и жировой ткани, значительно реже они являются этиологическим фактором прогероидных синдромов, наследственных нейропатий и летальной рестриктивной дермопатии [29, 37, 43].

Большая часть *LMNA*-ассоциированных мышечных дистрофий (три из четырех вариантов) наследуется по аутосомно-доминантному типу: мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса, поясно-конечностная мышечная дистрофия 1В-типа, дилатационная кардиомиопатия 1А-типа и наследственная моторно-сенсорная полинейропатия 2В1-

типа. К аутосомно-рецессивным ламинопатиям относятся часть случаев мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса, мандибулоакральная дистрофия и некоторые случаи атипичного синдрома Вернера.

Наибольшее количество описанных к настоящему времени больных, имеющих мутацию в гене *LMNA*, клинически характеризовалось симптомами поражения скелетных и сердечной мышц в рамках двух нозологических форм из группы прогрессирующих мышечных дистрофий – мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса и дилатационной кардиомиопатии 1А-типа. Эти варианты составляют более 66% всех описанных к настоящему времени ламинопатий. Второй по частоте группой ламинопатий являются наследственные липодистрофии, включающие три нозологические формы – семейную парциальную липодистрофию 2-го типа, мандибулоакральную дисплазию с липодистрофией типа А и липодистрофию с диабетом, печеночным стеатозом, гипертрофической кардиомиопатией и лейко-меланодермой. На долю этих вариантов приходится чуть более 13% всех ламинопатий.

Прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса

Известно, что в большинстве случаев прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса наследуется по X-сцепленному рецессивному типу и обусловлена нарушением функции белка эмерина, формирующего единый комплекс с ламин на ядерной мембране [13]. Однако в последние годы показано, что у ряда больных с типичными клиническими проявлениями этого заболевания этиологическим фактором выступают мутации в гене *LMNA*, для которых характерен аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный тип наследования. Первые клинические проявления заболевания возникают до 10-летнего возраста и характеризуются слабостью, гипотрофией и снижением силы мышц плечевого и тазового поясов, а также перонеальной группы. Характерные особенности этого заболевания – раннее возникновение контрактур в голеностопных и локтевых суставах, ограничение подвижности в межпозвоночных суставах, а также дилатационная кардиомиопатия, сопровождающаяся нарушением сердечной проводимости и аритмиями. В большинстве случаев симптомы мышечной слабости больше выражены в мышцах верхних конечностей и плечевого пояса. Повышение уровня активности креатинфосфокиназы не достигает значительных величин, а в ряде случаев активность фермента может быть на уровне контрольных значений. При проведении электромиографического обследования регистрируются показатели, характерные для первично-мышечного поражения, которые в ряде случаев сочетаются с признаками денервации в дистальных отделах мышц конечностей. В большинстве случаев отмечается умеренное прогрессирование заболевания, не приводящее к значительной инвалидизации. Однако вовлечение в процесс сердечной мышцы, как правило, приводит к ранней гибели больных, в том числе в результате синдрома внезапной смерти [35].

Поясно-конечностная мышечная дистрофия 1В-типа

Этот вариант ламинопатий отмечен у 7,3% больных с идентифицированной мутацией в гене *LMNA* [26, 32]. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, манифестирует до 20-летнего возраста и по клиническим проявлениям сходно с мышечной дистрофией Эмери–Дрейфуса. Характерно также сочетание симптомов поясно-конечностной прогрессирующей мышечной

дистрофии с дилатационной кардиомиопатией и нарушением сердечной проводимости. Показано, что для этого варианта ламинопатий не характерны контрактуры в крупных суставах и ригидность позвоночника.

Помимо этих нозологических форм прогрессирующих мышечных дистрофий мутации в гене ламина обнаружены и у отдельных больных с другими фенотипическими проявлениями мышечных дистрофий. Так, мутации в гене *LMNA* отмечены у больных с миопатией четырехглавой мышцы в сочетании с кардиомиопатией, а также у пациентов с врожденной мышечной дистрофией, сочетающейся с ригидностью позвоночника.

Таким образом, характерной особенностью «ламинопатических» прогрессирующих мышечных дистрофий является сочетание признаков поражения скелетных мышц с кардиомиопатией, сопровождающейся нарушением ритма.

Дилатационная кардиомиопатия 1А-типа

Еще один вариант наследственных ламинопатий — дилатационная кардиомиопатия 1А-типа [14]. По данным различных авторов, на долю этого варианта приходится не менее 30% всех случаев дилатационных кардиомиопатий, протекающих с нарушением сердечного ритма. Возраст манифестации заболевания широко варьирует от 15 до 60 лет, однако наиболее часто клинические проявления отмечаются в возрасте 35–40 лет. Характерная особенность этого генетического варианта дилатационных кардиомиопатий — длительный бессимптомный период, во время которого носитель мутации не предъявляет жалоб. Однако при проведении даже рутинного электрокардиографического обследования выявляются нарушения сердечного ритма в виде синусовой брадикардии, а также атриовентрикулярная блокада, предсердные и желудочковые экстрасистолы, фибрилляции предсердий, блокады ножек пучка Гиса. По мере прогрессирования заболевания примерно у половины больных формируется дилатация камер сердца, приводящая к сердечной недостаточности. У остальных нарушение сердечной проводимости — единственное клиническое проявление носительства мутаций в гене ламина, однако его обнаружение служит показанием для постановки кардиостимулятора с целью уменьшения риска внезапной смерти. Интересно отметить, что при тщательном клиническом обследовании больных с дилатационной кардиомиопатией 1А-типа достаточно часто выявляются симптомы поражения скелетной мускулатуры, сходные с таковыми при ПМД Эмери–Дрейфуса — тугоподвижность в голеностопных и локтевых суставах, снижение сухожильных рефлексов и мышечной силы [35]. Таким образом, в настоящее время остается открытым вопрос о том, являются ли ламинопатии, протекающие с поражением скелетной и сердечной мускулатуры, истинными аллельными сериями. Возможно, было бы правильнее рассматривать их в рамках аллельных вариантов, характеризующихся различиями в степени поражения отдельных мышечных групп. В пользу этого свидетельствуют описания выраженного полиморфизма клинических проявлений заболевания у пораженных членов одной семьи.

Наследственная моторно-сенсорная нейропатия 2В1-типа

Очень редко мутации в гене *LMNA* являются причиной возникновения аксонального варианта наследственной моторно-сенсорной нейропатии [29]. Описано лишь не-

сколько больных с клиническими проявлениями нейропатии, что привело к выделению отдельного генетического варианта этой группы заболеваний — невралной амиотрофии 2В1-типа с аутосомно-рецессивным типом наследования. Известно, что невралные амиотрофии — генетически гетерогенная группа заболеваний, сходных по клиническим проявлениям. Установлено, что особенностью генетического варианта, обусловленного мутациями в гене ламина, являются быстрое прогрессирование и большая генерализация процесса. Манифестируя в широком возрастном диапазоне — от 4 лет до 21 года, заболевание быстро прогрессирует и в течение 4 лет приводит к вовлечению в процесс мышц проксимальных отделов рук и ног, плечевого и тазового поясов, кифосколиоз.

Детальное рассмотрение фенотипов других, «неврологических» ламинопатий лежит за пределами тематики неврологического журнала.

Анализ клинических проявлений описанных к настоящему времени нозологических форм наследственных ламинопатий позволил нам определить следующие показания к направлению больных на молекулярно-генетическое тестирование с целью идентификации мутаций в гене ламина:

- 1) прогрессирующие мышечные дистрофии, характеризующиеся ранним возникновением контрактур в голеностопных и локтевых суставах и сопровождающиеся нарушением сердечного ритма и дилатационной кардиомиопатией;
- 2) дилатационная кардиомиопатия, протекающая с нарушением сердечного ритма и субклиническими симптомами поражения скелетных мышц;
- 3) частичные или генерализованные липодистрофии, сопровождающиеся симптомами сахарного диабета, преждевременного старения и/или лицевыми дизморфиями (клювовидный нос, птичье лицо, гипоплазия нижней челюсти), участками гиперпигментации кожи.

Этиопатогенез наследственных ламинопатий

Описаны различные типы мутаций в гене *LMNA*, однако в подавляющем большинстве случаев зарегистрированы однонуклеотидные замены, приводящие к нарушению аминокислотной последовательности в полипептидной цепи. На долю миссенс-мутаций приходится 74,5% всех зарегистрированных мутаций, 6,8% составляют делеции, 1,4% — дупликации. Частота нонсенс-мутаций не превышает 3,6%, а инсерций — 1% [17, 23]. Наибольшее число мутаций отмечено в экзонах 1 (12,8%), 6 (12%), 11 (15,8%). Это свидетельствует о важности экзонов, расположенных с 5'- и 3'-сторон гена, а также экзона 6, который кодирует пограничный участок белка ламина между центральным и хвостовым доменами. Наименьшее число мутаций выявлено в экзонах 10 (0,8–2,5%) и 12 (2,2%). Возможно, мутации в этих экзонах, а также в смежных с ними интронах, возникают с не меньшей частотой, но они могут быть сублетальны или летальны [33].

Показано, что мутации в гене *LMNA*, приводящие к возникновению мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса и дилатационной кардиомиопатии 1А, нарушают функционирование всех белковых доменов. В настоящее время у боль-

ных невральной амиотрофией Шарко–Мари–Тут 2В1 зарегистрированы только три миссенс-мутации (Glu33Asp, Arg298Cys, Asn459Tyr); эти аминокислоты относятся к трем разным доменам ламина А [23, 40]. Большая часть мутаций, вызвавших различные варианты наследственных липодистрофий, зарегистрирована в экзонах, кодирующих хвостовой домен ламина А. Интересно отметить, что замены одной и той же аминокислоты на разные аминокислоты могут приводить к проявлению различных заболеваний. Например, миссенс-мутация Arg527Pro приводит к возникновению мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса, Arg527Cys – прогерии Гетчинсона–Гилфорда, а Arg527His – мандибуло-акральной дисплазии.

В литературе обсуждаются различные гипотезы, объясняющие механизмы возникновения ламинопатий, основными из которых являются три – механический стресс [27], нарушения регуляции генной экспрессии [20] и аккумуляция предшественника ламина А в нуклеоплазме [44]. Согласно первой гипотезе, мутации в гене ламина, нарушая стабильность и структурную интеграцию ядра, делают клетку более чувствительной к механическому стрессу. Известно, что в сокращающихся клетках ядро постоянно подвергается механическому стрессу; таким образом, скелетные и сердечная мышца являются наиболее чувствительными к нарушению структуры ядра при изменении состава аминокислот в структурах ядерной оболочки (в том числе в ламине). Этот патогенетический механизм наиболее вероятен при прогрессирующих мышечных дистрофиях и дилатационной кардиомиопатии.

Согласно второй гипотезе, наибольшее значение в возникновении патологии придается не структурной роли ламина, а его участию в матричных процессах (репликации и транскрипции) [38, 39]. Поскольку ламина является промежуточным звеном между ядерной оболочкой и хроматином, то нарушение этого взаимодействия при изменении аминокислотной последовательности в полипептидной цепи ламина приводит к тяжелым последствиям в функционировании хроматина. Кроме того, в качестве одного из патогенетических механизмов рассматривается гипотеза стимуляции апоптоза клеток-мишеней при мутациях в гене ламина. Известно, что ламин – один из белков ядерной мембраны, являющихся мишенью для каспаз (ключевых ферментов, запускающих процесс апоптоза) [25].

Согласно третьей гипотезе, основные клинические проявления связаны с накоплением предшественника ламина А в нуклеоплазме в результате нарушения процессинга преламина [44]. Показано, что ламин А и С образуются из преламина А в результате альтернативного сплайсинга по 10-му экзону и процессинга его С-конца, имеющего в своем составе мотив из аминокислот СААХ (С – цитозин, А – алифатические аминокислоты, Х – любая аминокислота). Нарушение превращения преламина А в зрелый ламин приводит к его накоплению в клетке и изменению ее функций. Этот патогенетический механизм установлен для наиболее распространенного варианта ламинопатий из группы синдромов, сопровождающихся преждевременным старением – прогерии Хатчинсона–Гилфорда.

По-видимому, все эти патогенетические механизмы играют определенную роль в возникновении многих клинических вариантов ламинопатий. Однако их значимость может быть различной при поражении мышц, кожи и жировой ткани. Известно, что ламин структурно и функ-

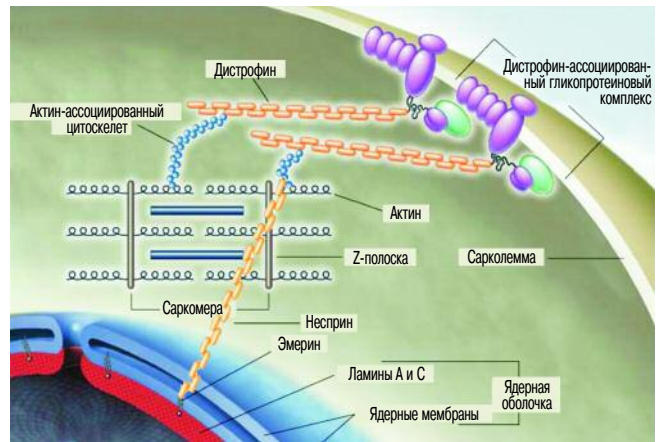


рис. 3: Связь ламина с актином и белками дистрофин-саркогликанового комплекса

ционально взаимосвязаны со многими белками ядерной оболочки и цитоплазмы, что свидетельствует о сложности процессов, происходящих с участием ламина, и дает основание предположить: конечный клинический фенотип зависит не только от структуры мутантного ламина, но и от характера его взаимодействия с тканеспецифическими белками.

В настоящее время изучаются различные «партнеры» ламина А и С, что вселяет надежду как на теоретическое осмысление механизмов ламинопатий, так и на идентификацию других генов, мутации в которых могут приводить к возникновению прогрессирующих мышечных дистрофий, кардиомиопатий и липодистрофий [45]. В частности, установлено, что ламин А посредством взаимодействия с несприн как в нуклеоплазме, так и в цитоплазме, тесно связан с актином – одним из двух основных белков, обеспечивающих процесс сокращения поперечно-полосатых мышц, а также с белками дистрофин-саркогликанового комплекса (рис. 3) [30, 42]. Нарушение одного из звеньев в этой цепи белок-белковых взаимодействий неизбежно сказывается на функционировании мышечных волокон и может быть причиной возникновения симптомов мышечных дистрофий и дилатационных кардиомиопатий. Кроме того, показано, что мутации в гене ламина оказывают влияние на экспрессию ряда генов в раннем эмбриогенезе. Так, установлено, что мутация Arg453Trp снижает экспрессию белков катепсина и миогеина, которым отводится значительная роль в обеспечении миогенеза [15].

Полученные к настоящему времени данные о природе ламинопатий еще недостаточны для понимания всех патогенетических механизмов этих заболеваний. Требуются дальнейшие экспериментальные исследования, направленные на анализ фрагментов кДНК при различных мутациях в гене ламина, а также на изучение экспрессии связанных с ламином белков на разных стадиях онтогенеза. Известно, что у части больных с типичными клиническими проявлениями мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса не обнаружено мутаций в гене ламина и эмерина. Таким образом, есть основание предположить, что в этих случаях этиологическим фактором могут быть мутации в генах, белковые продукты которых образуют единый комплекс с белками ядерной ламин и выполняют сходные функции по обеспечению синхронизации мышечных сокращений.

Список литературы

1. Билева Д.С., Дадали Е.Л., Барышников Н.В. и др. О классификации наследственных моногенных заболеваний на примере спинальной мышечной атрофии. Вестник РГМУ 2006; 3: 59–65.
2. Билева Д.С., Ситников В.Ф., Дадали Е.Л. О классификации и нозологии генетически гетерогенной моторно-сенсорной невропатии. Вестник РГМУ 2007; 3: 44–49.
3. Иллариошкин С.Н., Иванова–Смоленская И.Ф., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: МИА, 2002.
4. Руденская Г.Е., Тверская С.М., Чухрова А.Л. и др. Разнообразие болезней, обусловленных мутациями в гене LMNA. Мед. генетика 2004; 12: 569–576.
5. Руденская Г.Е., Тверская С.М., Поляков А.В. Прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса: клинико-генетическое разнообразие и генодиагностика. Мед. генетика 2002; 2: 50–56.
6. Тверская С.М., Чухрова А.Л., Дадали Е.Л. и др. Разнообразие клинических проявлений моногенных наследственных заболеваний, обусловленных мутациями в одном гене. Мед. генетика 2007; 3: 3–10.
7. Aebi U., Cohn J., Buhle E.L. et al. The nuclear lamina is a meshwork of intermediate-type filaments. Nature 1986; 323: 560–564.
8. Barletta M.R.D., Galluzzi G.R.E. et al. Different mutations in the LMNA gene cause auto-somal dominant and autosomal recessive Emery–Dreifuss muscular dystrophy. Am. J. Hum. Genet. 2000; 66: 1407–1412.
9. Caux F., Dubosclard E., Lascols O. et al. A new clinical condition linked to a novel mutation in lamins A and C with generalized lipodystrophy, insulin-resistant diabetes, disseminated leu-komelanodermic papules, liver steatosis, and cardiomyopathy. J. Clin. Endocr. Metab. 2003; 88: 1006–1013.
10. Chen L., Lee L., Kudlow B.A. et al. LMNA mutations in atypical Werner's syndrome. Lancet 2003; 362: 440–445.
11. Cogulu O., Gunduz C., Darcas S. et al. Mandibuloacral dysplasia with absent breast development. Am. J. Med. Genet. 2003; 119A: 391–392.
12. Dörner D., Gotzmann J., Foisner R. Nucleoplasmic lamins and their interaction partners, LAP2alpha, Rb, and BAF, in transcriptional regulation. FEBS J. 2007; 274: 1362–1373.
13. Emery A.E., Dreifuss F.E. Unusual type of benign X-linked muscular dystrophy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1966; 29: 338–342.
14. Fatkin D., MacRae C., Sasaki T. et al. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction system disease. N. Engl. J. Med. 1999; 341: 1715–1724.
15. Favreau C., Higuier D., Courvalin J. et al. Expression of a mutant Lamin A that causes Emery–Dreifuss muscular dystrophy inhibits in vitro differentiation of C2C12 myoblasts. Mol. Cell Biol. 2004; 24: 1481–1492.
16. Fisher D., Chaudhary N., Blobel G. et al. cDNA sequencing of nuclear lamins A and C reveals primary and secondary structure homology to intermediate filament proteins. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1986; 83: 6450–6454.
17. Fokkema I.F., Dunnen J.T., Taschner P.E. LOVD: Easy creation of a locus-specific sequence variation database using an «LSDB-in-a-box» approach. Hum. Mutat. 2005; 26: 63–68.
18. Fong L.G., Ji J.Y., Reue K. et al. Lamins A and C but not lamin B1 regulate nuclear mechanics. J. Biol. Chem. 2006; 281: 25768–25780.
19. Gilford H. Ateleiosis and progeria: continuous youth and premature old age. Brit. Med. J. 1904; 2: 914–918.
20. Goldman R.D., Gruenbaum Y., Moir R.D. et al. Nuclear lamins: building blocks of nuclear architecture. Genes & Development 2002; 16: 533–547.
21. Hennekam R.C.M. Hutchinson–Gilford progeria syndrome: review of the phenotype. Am. J. Med. Genet. 2006; 140A: 2603–2624.
22. Holaska J.M., Lee K.K., Kowalski A.K. et al. Transcriptional repressor germ cellless (GCL) and barrier to autointegration factor (BAF) compete for binding to emerin in vitro. J. Biol. Chem. 2003; 278: 6969–6975.
23. Hutchinson J. Case of congenital absence of hair, with atrophic condition of the skin and its appendages, in a boy whose mother had been almost wholly bald from alopecia areata from the age of six. Lancet 1886; 1: 923.
24. Hutchison C.J. & Worman H.J. A-type lamins: guardians of the soma? Nat. Cell Biol. 2004; 6: 1062–1067.
25. Kitaguchi T., Matsubara S., Sato M. et al. A missense mutation in the exon 8 of lamin A/C gene in a Japanese case of autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy and cardiac conduction block. Neuro-muscul. Disord. 2001; 11: 542–546.
26. Lammerding J., Schulze P.C., Takahashi T. et al. Lamin A/C deficiency causes defective nuclear mechanics and mechanotransduction. J. Clin. Invest. 2004; 113: 370–378.
27. Leiden Muscular Dystrophy page. http://www.dmd.nl/nmdb/index.php?select_db=LMNA.
28. Lin F., Worman H.J. Structural organization of the human gene encoding nuclear Lamin A and nuclear Lamin C. J. Biol. Chem. 1993; 268: 16321–16326.
29. Maidment S.L., Ellis J.A. Muscular dystrophies, dilated cardiomyopathy, lipodystrophy and neuropathy: the nuclear connection. Exp. Rev. Mol. Med. 2002; <http://www.expertreviews.org/02004842h.htm>.
30. Margalit A.Y., Gruenbaum Y., Goldman R.D. et al. The nuclear lamina comes of age. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2005; 6: 21–31.
31. Miller R.G., Layzer R.B., Mellenthin M.A. et al. Emery–Dreifuss muscular dystrophy with autosomal dominant transmission. Neurology 1985; 35: 1230–1233.
32. Muchir A., Bonne G., van der Kooi A.J. et al. Identification of mutations in the gene encoding lamins A/C in autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with atrioventricular conduction disturbances (LGMD1B). Hum. Mol. Genet. 2000; 9: 1453–1459.
33. Navarro C.L., De Sandre-Giovannoli A., Bernard R. et al. Lamin A and ZMPSTE24 (FACE-1) defects cause nuclear disorganization and identity restrictive dermatopathy as a lethal neonatal laminopathy. Hum. Mol. Genet. 2004; 13: 2493–2503.
34. Parry D.A., Conway J.F., Steinert P.M. Structural studies on lamin. Similarities and differences between lamin and intermediate filament proteins. Biochem. J. 1986; 238: 305–308.
35. Raharjo W.H., Enarson P., Sullivan T. et al. Nuclear envelope defects associated with LMNA mutations cause dilated cardiomyopathy and Emery–Dreifuss muscular dystrophy. J. Cell Sci. 2001; 114: 4447–4457.
36. Skalli O., Chou Y.H., Goldman R.D. Cell cycle-dependent changes in the organization of an intermediate filament-associated protein: correlation with phosphorylation by p34cdc2. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992; 89: 11959–11963.
37. Somech R., Shaklai S., Amariglio N. et al. Nuclear envelopathies – raising the nuclear veil. Pediatr. Res. 2005; 57: 8–15.
38. Spann T., Moir R.D., Goldman A.E. et al. Disruption of nuclear lamin organization alters the distribution of replication factors and inhibits DNA synthesis. J. Cell Biol. 1997; 136: 1201–1212.
39. Spann T.P., Goldman A.E., Wang C. et al. Alteration of nuclear lamin organization inhibits RNA polymerase II-dependent transcription. J. Cell Biol. 2002; 156: 603–608.
40. Tasir M., Azzedine H., Assami S. et al. Phenotypic variability in autosomal recessive axonal Charcot–Marie–Tooth disease due to the R298C mutation in lamin A/C. Brain 2004; 127: 154–163.
41. Tzur Y.B., Wilson K.L., Gruenbaum Y. SUN-domain proteins: 'Velcro' that links the nucleoskeleton to the cytoskeleton. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2006; 7: 782–788.
42. Warren D.T., Zhang Q., Weissberg P.L. et al. Nesprins: intracellular scaffolds that maintain cell architecture and coordinate cell function? Expert Rev. Mol. Med. 2005; 7: 1–15.

43. Wilkie G.S., Schirmer E.C. Guilt by association. The nuclear envelope proteome and disease. *Mol. Cell. Proteomics* 2006; 5: 1865–1875.
44. Young S.G., Meta M., Yang S.H. et al. Prelamin A farnesylation and progeroid syndromes. *J. Biol. Chem.* 2006; 281: 39741–39745.

45. Zastrow M.S., Vlcek S., Wilson R.L. Proteins that bind A-type lamins: integrating isolated clues. *J. Cell Sci.* 2004; 117: 979–987.

Clinical and genetic characteristics of hereditary laminopathies

E.L. Dadaly¹, D.S. Bileva², I.V. Ugarov¹

¹Research Centre for Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

²Department of Genetics, Medical-Biologic Faculty, Russian State Medical University, Moscow

Key words: lamins, laminopathies, etiology, pathogenesis, clinical-genetic characteristics.

Laminopathies belong to a wide allelic series of diseases caused by mutations of one gene, *LMNA*, encoding for protein lamin A/C. Different mutations in the *LMNA* gene cause autosomal dominant and autosomal recessive Emery–Dreifuss muscular dystrophy, dilated cardio-myopathy 1A, familial partial lipodys-

trophy, atypical Werner's syndrome, Hutchinson–Gilford progeria and motor-sensory neuropathy type 2B1. In the review, the lamin structure and functions, clinical characteristics of hereditary laminopathies, their etiology, pathogenesis and molecular bases are discussed.

Виртуальная реальность в нейрореабилитации

К.И. Устинова¹, Л.А. Черникова²

¹Центральный Мичиганский университет, США

²Научный центр неврологии РАМН, Москва

Ключевые слова: нейрореабилитация, виртуальная реальность, двигательный контроль.

Предпосылки развития виртуальных технологий

Виртуальная реальность (VR) — это генерированное с помощью анимационных компьютерных программ и отображаемое на экране окружающее пространство, максимально приближенное к действительному. Очень близкая по своим свойствам к кино и телевидению, VR имеет некоторые отличительные особенности. Ключевым компонентом этой технологии является возможность человека взаимодействовать с виртуальной средой. Погруженный в виртуальное пространство, он может участвовать в виртуальных событиях, например перемещаться, манипулировать с виртуальными предметами и даже наблюдать свои действия со стороны в качестве постороннего зрителя.

VR начала свое развитие в качестве простых компьютерных игр в начале 1990-х годов и быстро зарекомендовала себя как эффективный метод нейрореабилитации. Несмотря на всю, казалось бы, «несерьезность» использования игр в реабилитации больных, данный метод основан на фундаментальных механизмах физиологии движения. Еще в середине XX в. в научных трудах, ставших позже классическими [1, 2], было отмечено, что параметры наших движений, наша двигательная координация целиком и полностью зависят от двигательного задания, которое мы выполняем. Так, например, ходьба человека по ровной поверхности изменяется коренным образом, если он возьмет в руку стакан с водой и пойдет, стараясь не расплескать ее на ходу. В этом случае ходьба замедлится, станет более осторожной, резкие движения исчезнут, что, в свою очередь, обеспечивается гораздо более интенсивной ко-активностью мышц-антагонистов ног и туловища по сравнению с обычной ходьбой. Практический вывод из этого: изменяя двигательное задание, мы можем влиять на отдельные параметры движения или ход его выполнения в целом. Иными словами, мы можем добиваться необходимого двигательного ответа и тем самым тренировать недостающие координационные компоненты у больных с различными двигательными нарушениями.

Эти практические соображения были положены в основу метода физической реабилитации больных, известного как «целенаправленный подход». Оформленный в самостоятельную теорию австралийскими физиотерапевтами Carr and Shepherd (1982), метод предполагал активное переобучение больного двигательным функциям взамен утраченных в результате неврологических нарушений, используя в основном функциональные

движения [4]. В России этот метод является одним из наиболее используемых в нейрореабилитации [3]. Согласно идеям активного переобучения, успешное восстановление функций, максимально приближенных к утраченным, требует соблюдения следующих параметров режима двигательной активности. Во-первых, больному нужно тренироваться в среде, максимально приближенной к реальной. Во-вторых, он должен видеть свои ошибки, чтобы затем иметь возможность скорректировать выполнение двигательного действия. Другими словами, ему необходимо получать объективную информацию о ходе и качестве выполнения задания, т.е. иметь обратную связь. И в-третьих, больной должен быть заинтересован в результате реабилитации и хотеть активного вовлечения в процесс. Используя традиционные методы физиотерапии, например, лечебную гимнастику, не всегда удается следовать всем трем требованиям активного обучения больного двигательным навыкам. В этом отношении VR с ее возможностями моделировать практически любое пространство и предъявлять неограниченную обратную связь с ее высокомотивационными игровыми заданиями способна восполнить недостающие компоненты успешной реабилитационной программы.

Восстановление движений руки с помощью VR

Наибольший опыт использования VR-технологий накоплен в области восстановления движений руки у пациентов с патологией ЦНС. Типичные функции руки, которые нарушаются у больных с различными заболеваниями мозга, — это способность дотронуться до объекта с максимальной точностью и скоростью, манипулировать им, а также координировать движения двух рук. Причины подобных нарушений могут быть различные, но прежде всего они включают мышечную слабость, изменения мышечного тонуса, координации движений в суставах и последовательности включения различных групп мышц [5, 6, 7]. В силу того, что объем движений в руке иногда недостаточен, чтобы дотянуться до какого-нибудь объекта, больной может компенсировать это за счет дополнительного включения корпуса [25]. Кроме того, пациенты со спастическими парезами в кисти испытывают трудности при дозировании мышечного усилия, например, при сгибании и разгибании пальцев [38].

Несмотря на то, что при восстановлении нарушений двигательных функций руки традиционная физическая реабилитация вряд ли может быть заменена виртуальной терапией, некоторый положительный опыт использования последней уже накоплен. Одной из наиболее доступных



рис. 1: Испытуемый, выполняющий задание согласно виртуальной игре «боулинг» из серии EyeToy Play 3, разработанной корпорацией Sony

технологий являются виртуальные игры серии EyeToy, созданные корпорацией Sony. В середине 1990-х годов Sony предложила видеоигры, использующие недорогие веб-камеры с игровой приставкой PlayStation II. Веб-камера регистрирует изображение, стоящего перед ней человека и затем помещает его в игровой сюжет, происходящий на экране (рис 1). Таким образом, человек становится участником игры, в процессе которой он должен ловить различные предметы, имитировать движения борьбы кунг-фу, боулинга, бокса или баскетбола. Наши недавние исследования показали, что использование игр серии EyeToy Play 3 в течение 40 минут на протяжении 2 недель позволило улучшить координацию, точность и скорость движения у ряда пациентов с болезнью Паркинсона и различными формами спиноцеребеллярных атаксий.

Погружение человека в виртуально генерируемое пространство также может достигаться проекцией изображения на жидкокристаллические дисплеи, вмонтированные в специальный шлем или очки, соединенные с компьютером. В этом случае создается ощущение пребывания в реальном объемном мире. В одном из исследований с использованием подобного шлема больные с хроническими постинсультными гемипарезами могли видеть движения своей руки и тренировались попадать указательным пальцем в виртуальную мишень [36]. Виртуальная мишень представляла собой шесть кнопок, расположенных в два ряда и имитирующих панель с кнопками в лифте. По команде человек должен был точно попасть в одну из кнопок, каждая из которых имела свой номер. По окончании курса терапии (30 минут ежеднев-

но на протяжении 10 дней) у больных улучшились точность и объем движений в локтевом суставе. Похожие результаты были получены Piron и коллегами [32]. Используя VR, авторы тренировали людей с постинсультными гемипарезами складывать виртуальные конверты в виртуальный почтовый ящик.

Известно, что неспособность больного выполнить намеченное движение рукой влечет за собой формирование компенсаторных двигательных синергий. Например, будучи не в состоянии согнуть руку в плече в такой степени, чтобы дотянуться до объекта, человек может использовать дополнительное отведение в плече [5]. Чтобы предотвратить формирование устойчивых двигательных компенсаций, мешающих в конечном итоге восстановлению нормального движения, Holden и др. [14] предлагали больному во время выполнения упражнения следовать оптимальной траектории, которая демонстрировалась на экране. Причем, больной имел возможность синхронизировать свои движения как с движущейся конечной траекторией, так и с движением виртуальной руки на экране. Результатом подобной тренировки стало улучшение двигательных функций руки.

Для восстановления способности дозировать мышечное усилие во время удерживания предмета, так же, как и во время разжимания пальцев, реабилитационным институтом Чикаго была предложена комбинация VR и вспомогательных технологий. Подобный двигательный дефицит у больных с постинсультными гемипарезами в основном возникает по причине повышенного тонуса (спастичности) мышц-сгибателей кисти и слабости мышц-разгибателей. «Кибернетическая перчатка» при этом была успешно совмещена с пневматическим ортезом для кисти [26]. Больной, сидящий на стуле и наблюдающий виртуальное пространство через вмонтированный в шлем дисплей, должен был захватить виртуальную баночку из-под кока-колы, переместить ее и затем, разжав пальцы, вернуть руку в исходное положение. Действие ортеза контролировалось ассистентом, который имел возможность наблюдать пациента на компьютерном экране. В случае недостаточной силы сгибания или разгибания в кисти приводимый в движение ортез облегчал работу пальцев. Больного информировали об успешности выполнения задания звуковым сигналом. Данное устройство испытывалось на нескольких пациентах со спастическим гемипарезом. Метод обещает быть полезным для восстановления у больных функций кисти.

Восстановление позы и равновесия с помощью VR

Как известно, успешное сохранение устойчивости тела во время стояния, ходьбы и любых перемещений требует интеграции информации, поступающей от трех основных сенсорных систем – зрительной, проприоцептивной и вестибулярной [12]. Участие каждой из них в обеспечении позы и устойчивости в основном зависит от индивидуальных особенностей человека, специфики выполняемого задания, окружающей среды и может перераспределяться в случае дефицита одного из источников сенсорной информации [16, 22]. Подобная способность нашего мозга перераспределять сенсорную информацию позволяет сохранять устойчивость вертикальной позы в условиях недостаточности функционирования одной из сенсорных систем, что нередко сопровождается заболеваниями ЦНС [15]. Более серьезные нарушения позы и

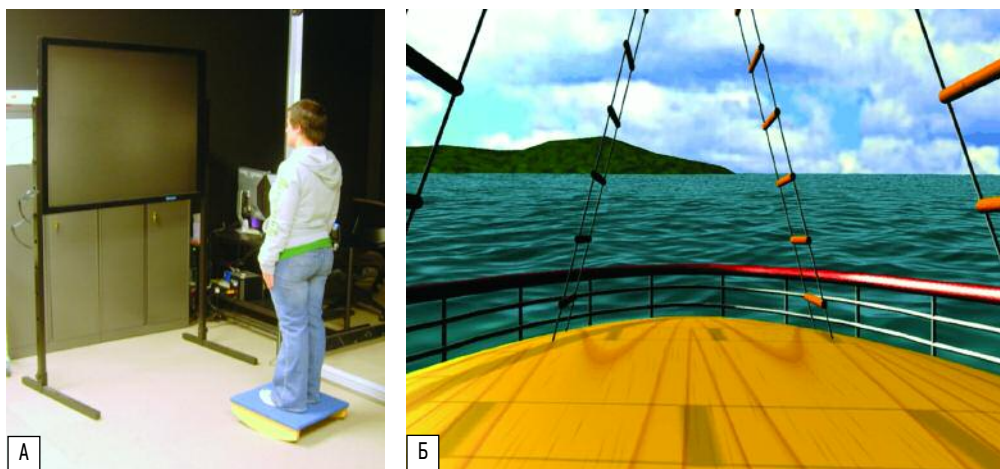


рис. 2: Испытуемый, стоящий на подвижной опоре (А) и наблюдающий движение лодки на экране (Б), ощущает себя стоящим на реальной палубе

устойчивости возникают в случае, когда элементы информации, поступающей из различных сенсорных источников, неточны и противоречат друг другу [24, 29]. Так, например, большие движущиеся объекты, попадающие в поле зрения человека, создают иллюзию собственного движения в противоположном направлении. Подобные иллюзии, в свою очередь, вызывают непроизвольную перестройку позы и тем самым нарушают устойчивость. Как быстро исходное положение тела восстановится, зависит от того, насколько быстро мозг определит, какой из сенсорных источников дает неверную информацию о положении тела в пространстве, и начнет игнорировать ее [18].

У больных с повреждением сенсорных и ассоциативных зон мозга способность исключать зрение и корректировать позную устойчивость, полагаясь на внутренние (проприоцептивные и вестибулярные) сенсорные сигналы, как правило, нарушена [8, 9, 27]. Это бывает связано как с общим сенсорным дефицитом, так и с нарушением способности мозга интерпретировать и интегрировать полученную сенсорную информацию. Как результат, сенсорный конфликт может вызвать у больных потерю равновесия и даже спровоцировать падение со всеми неприятными последствиями.

Было показано, что предъявление человеку виртуально генерированного движущегося пространства является эффективным способом улучшить сенсорную адаптацию, необходимую для сохранения равновесия. Больные с постинсультными гемипарезами тренировались сохранять равновесие, стоя на подвижной платформе-качалке и смотря на экран, на котором проецировалось компьютерное изображение качающейся на воде лодки (рис. 2). Создавалась иллюзия стояния на борту реальной лодки, что нарушало устойчивость. После нескольких повторений способность больного сохранять равновесие, нарушенное поступающей конфликтной зрительной информацией, улучшилось.

Другим серьезным испытанием устойчивости служат произвольные движения, выполняемые в момент поддержания вертикальной позы [10, 34]. Известно, что основное количество падений больных происходит в момент выполнения ими бытовых операций, таких как попытка достать какой-нибудь предмет с верхней полки на кухне, завязывание шнурков обуви, перемещения в ванной комнате и др. Было показано, что использование

виртуальных игр, разработанных группой VIVID IREX, помогает восстанавливать такого рода дефицит у пациентов с постинсультными гемипарезами и повреждениями спинного и головного мозга [20, 37]. Виртуальные игры VIVID IREX являются аналогом игр EyeToy, но более адаптированы к возможностям людей с ограниченными двигательными функциями. С использованием игр IREX пациенты тренировались сохранять равновесие, отбивая виртуальные мячи и ловя виртуальных птиц. Причем больные с грубыми двигательными нарушениями в результате травмы спинного мозга выполняли задание, сидя в инвалидном кресле. У всех участников терапии достоверно улучшились показатели стабильности, отмечалась повышенная мотивация, заинтересованность и желание увеличить количество процедур, что немаловажно для реабилитации.

Потенциально эффективным для восстановления устойчивости вертикальной позы может быть и использование виртуального велотренажера или горнолыжного спуска. В первом случае человек, сидящий на велотренажере, видит велосипедную трассу на дисплее, вмонтированном в шлем, и таким образом ощущает себя едущими по трассе со всеми возможными поворотами и неожиданными изменениями пути. Эта система использовалась в основном для тренировки здоровых испытуемых [19]. Но поскольку велотренажер закреплен в фиксированном положении и обеспечивает надлежащий уровень безопасности, система может быть также использована для улучшения равновесия у больных с различными проявлениями позного дефицита.

Восстановление локомоций с помощью ВР

В последнее время виртуальные технологии все интенсивнее начинают использоваться для восстановления ходьбы. Типичные проявления нарушений ходьбы у больных с неврологическими расстройствами — ее замедление, асимметрия, потеря устойчивости во время перемещений по неровной поверхности и на поворотах, а также задержка с инициацией и остановкой [21, 30].

Как известно, ходьба человека — комплексный сенсомоторный акт, в котором поток оптической информации является основным источником, формирующим наши внутренние представления о направлении и скорости перемещения в пространстве [13]. В случае, когда оптический поток не соответствует проприоцептивной

информации, параметры ходьбы непроизвольно перенастраиваются двигательными центрами мозга [31]. Используя этот механизм, больные с постинсультными гемипарезами тренировались в ходьбе в виртуальном пространстве [23]. Они шагали по бегущей дорожке с произвольной, удобной для них скоростью. На дисплее, смонтированном в шлем, проецировалось изображение коридора, который расширялся, имитируя изменения оптической информации во время ходьбы. Таким образом создавалась иллюзия передвижения по коридору. Последовательное ускорение или замедление движения коридора влекло за собой непроизвольное изменение скорости ходьбы испытуемого. Манипулируя потоком оптической информации на экране дисплея, удавалось влиять (в основном, увеличивать) на скорость передвижения у больных с постинсультными гемипарезами. Этот метод может быть использован для восстановления навыков ходьбы у больных с неврологическими нарушениями.

Похожий метод применялся также для облегчения начала ходьбы у пациентов с болезнью Паркинсона. Как известно, у них возникает проблема с возобновлением движения после остановки, известная в литературе как *freezing* («примораживание», «прилипание») [28, 35]. Трудности с продолжением движения также возникают при прохождении через узкий дверной проем, выполнении поворота или обхождении препятствий. Хотя механизм появления подобного дефицита до сих пор не известен, некоторые данные говорят о том, что одной из причин может быть нарушение способности к интеграции сенсорной информации [11]. Не случайно предъявление больному дополнительного визуального стимула в виде, например, нанесенной на дорожку разметки способно облегчить инициацию ходьбы [17]. Принимая это во внимание, были сделаны попытки использовать здесь виртуальный коридор. В частности, оказалось, что большинство больных начинали движение значительно быстрее в движущемся коридоре по сравнению с реальным. Т.е. можно говорить о положительном опыте применения ВР при тренировке ходьбы у пациентов с болезнью Паркинсона.

Были получены интересные данные об использовании локомоторного интерфейса *Gait Master 2* для восстановления ходьбы у больных с постинсультными гемипарезами. Данный интерфейс представляет собой две платформы для ног, соединенные на манер обычного степ-тренажера. Приводимые в действие автоматически, они с большой степенью точности воспроизводят траекторию движения стоп во время ходьбы. Движение платформ синхронизировалось через компьютерное устройство с движением виртуального пространства, проецируемого на дисплей, смонтированный в шлем. Таким образом у больного создавалось ощущение ходьбы по пересеченной местности в реальном пространстве. Авторы испытывали эту систему на двух испытуемых с гемипарезом и отмечали значительное улучшение скорости и симметричности ходьбы [40].

Восстановление комплексных движений с помощью ВР

Целью физической реабилитации неврологических больных является не только восстановление отдельных движений, но и бытовых навыков. Одно из новейших применений ВР — создание виртуального гастронома на

базе платформы *VIVID IREX* [39]. Как известно, поход в магазин и выполнение бытовых операций, связанных с выбором, покупкой, складыванием купленных (или отобранных) товаров в корзину, сопряжены с некоторыми трудностями и риском падений больных с двигательными нарушениями. Погруженный в реальность виртуального гастронома, пациент мог перемещаться между рядами, заставленными полками с различными товарами, выбирать различные продукты согласно заранее определенному списку, снимать вещи с полок, рассматривать, класть их в корзину или возвращать на место. Выполнение таких бытовых операций преследовало сразу несколько целей. Во-первых, стимулировало восстановление когнитивных функций. Больной должен был сделать выбор, принимать решение, планировать свои действия. Во-вторых, перемещаясь между полками с продуктами и, что немаловажно, доставая продукты с самых дальних полок, он тренировал устойчивость вертикальной позы. Успешность выполнения задания оценивалась по количеству набранных баллов, начисляемых за каждый правильно выбранный продукт. В дополнение также учитывалась скорость выполнения задания. Исследования показали, что использование виртуального магазина в реабилитации больных с постинсультными гемипарезами позволило существенно улучшить выполнение ими бытовых операций [33]. Вдохновленные полученными результатами, создатели виртуального гастронома не остановились на достигнутом и создали также виртуальную прачечную и железнодорожную станцию.

Некоторые бытовые навыки также возможно практиковать больным с использованием набора виртуальных операций, предлагаемых компанией *Ascension* (<http://www.ascension-tech.com/applications/virtual.php>). Примером может служить управление штурвалом самолета, манипуляции с инструментами и многие, многие другие. Хотя на сегодняшний день нет достаточной информации о положительном опыте использования этих игр в нейрореабилитации, применение их обещает быть успешным.

Как уже отмечалось выше, координация больными движений руки и позы, являющаяся основой многих бытовых навыков, нарушается при различных неврологических патологиях и у пожилых людей. Для больных с постинсультными гемипарезами было создано изображение виртуальной клумбы в форме полукруга с цветами, расположенными в несколько рядов (рис. 3). Изображение клумбы проецировалось на экран. Моделировались движения тела испытуемого, стоящего перед экраном, и модель помещалась внутрь клумбы. Таким образом, пациент имел возможность наблюдать свои

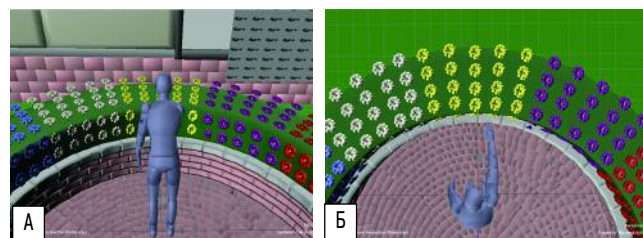


рис. 3: Виртуальная клумба с моделью тела испытуемого, пытающегося дотянуться до максимально удаленного цветка. Изображение предъявляется испытуемому под различными углами зрения: передний вид (А), вид сверху (Б)

действия в качестве третьего лица. Он должен был дотянуться до максимально удаленного цветка в переднем, боковом и диагональном направлениях без потери равновесия. Причем изображение на экране каждый раз демонстрировалось ему под различными углами зрения, от переднего вида до вида сверху. Повторение движений в виртуальном пространстве влекло за собой улучшение реальной координации руки и позы. Более того, в процессе исследования было выявлено, что возможность наблюдать свои собственные движения сверху помогала больным увеличить их амплитуду без потери равновесия. Данный результат иллюстрирует, что манипуляции с сенсорным восприятием своего тела в пространстве с помощью ВР позволяют улучшить двигательные возможности больного.

Сравнение с традиционной лечебной гимнастикой

ВР, как и любой другой высокотехнологичный метод, имеет свои преимущества и недостатки по сравнению с традиционными методами физической реабилитации. К очевидным недостаткам относится все еще высокая стоимость оборудования. Поскольку наиболее привлекательной стороной данной технологии является погружение больного в виртуальное пространство, то ощущение реального присутствия в нем исключительно важно. Достижение ощущения полного погружения в виртуальную среду требует наличия дорогостоящего оборудования, воспроизводящего виртуальные сценарии, системы для анализа движений и технологий, интегрирующих двигательные, зрительные, а также проприоцептивные сигналы. Удешевление процесса возможно за счет использования недорогих и качественных игровых приставок, выпускаемых в большом количестве фирмами —

производителями компьютерных игр. Однако недостатком таких игр является невозможность адаптации их к условиям применения в клинике нервных болезней. Реабилитологи, использующие их, отмечали трудности с настройкой уровня сложности игрового задания в соответствии с двигательными возможностями больного. Пациенты, которые оказались не в состоянии выполнить даже простейшие двигательные требования, очень быстро теряли интерес к игре, разочаровывались и не хотели продолжать данную терапию. Также у некоторых из них было отмечено формирование патологических компенсаторных двигательных и позных синергий.

Несмотря на некоторые ограничения, ВР имеет и ряд неоспоримых достоинств [39]. Практически любое движение может быть имитировано в виртуальном пространстве без особенного риска для больного получить травму. Так, тренируя, например, устойчивость, пациенты ощущали себя участниками событий, в которых в реальной жизни они вряд ли смогли бы участвовать (например, они становились успешными горнолыжниками, игроками в теннис, футбол и т.д.). Большинство, вовлеченных в терапию отмечали высокую заинтересованность, занятия проходили на эмоциональном подъеме, который, в свою очередь, служил дополнительным стимулом для тренировки двигательных функций.

Необходимо подчеркнуть, что все вышесказанное совершенно не означает, что ВР заменит традиционные методы реабилитации. Конечно же, это не так. Но ВР в скором будущем сможет занять важное место и органически дополнить традиционные методы восстановительного лечения.

Список литературы

1. Анохин П.К. Единство центра и периферии в нервной деятельности. Физиол. журн. СССР 1935; 19: 21–28.
2. Бернштейн Н.А. Очерки по физиологии движения и физиологии активности. М.: Медицина, 1966.
3. Столярова Л.Г., Ткачева Г.Р. Реабилитация больных с постинсультными двигательными расстройствами. М.: Медгиз, 1978.
4. Carr J.H., Shepherd R.B. A motor relearning programme for stroke. Rockville: Aspen Publishers, 2nd ed., 1987.
5. Cirstea M.C., Levin M.F. Compensatory strategies for reaching in stroke. Brain 2000; 123: 940–953.
6. Bourbonnais D., Vanden Noven S. Weakness in patients with hemiparesis. Am. J. Occup. Ther. 1989; 43: 313–319.
7. Bourbonnais D., Vanden Noven S., Pelletier R. Incoordination in patients with hemiparesis. Can. J. Public Health 1992; 83 (Suppl. 2): S58–S63.
8. Bronstein A.M. Visual vertigo syndrome: clinical and posturography findings. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1995; 59: 472–476.
9. Di Fabio R.P., Badke M.B. Stance duration under sensory conflict conditions in patients with hemiplegia. Arch. Phys. Med. Rehabil. 1991; 72: 292–295.
10. Garland S.J., Willems D.A., Ivanova T.D. et al. Recovery of standing balance and functional mobility after stroke. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2003; 84: 1753–1759.
11. Georgiou N., Iansek R., Bradshaw J.L. et al. An evaluation of the role of internal cues in the pathogenesis of parkinsonian hypokinesia. Brain 1993; 116: 1575–1578.
12. Gurfinkel V.S., Levik Yu.S. Sensory complexes and sensorimotor integration. Hum. Physiol. 1979; 5: 269–281.
13. Harris J.M., Bonas W. Optic flow and scene structure do not always contribute to the control of human walking. Vision Res. 2002; 42: 1619–1626.
14. Holden M.K., Dyar T.A., Dayan-Cimadoro L. Telerehabilitation using a virtual environment improves upper extremity function in patients with stroke. IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng. 2007; 15: 36–42.
15. Horak F.B., Nashner L.M., Diener H.C. Postural strategies associated with somatosensory and vestibular loss. Exp. Brain Res. 1990; 82: 167–177.
16. Jeka J.J., Lackner J.R. Fingertip contact influences human postural control. Exp. Brain Res. 1994; 100: 495–502.
17. Jiang Y., Norman K.E. Effects of visual and auditory cues on gait initiation in people with Parkinson's disease. Clin. Rehabil. 2006; 20: 36–45.
18. Keshner E.A., Kenyon R.V. Using immersive technology for postural research and rehabilitation. Asst. Technol. 2004; 16: 27–35.
19. Kim N.G., Yoo C.K., Im J.J. A new rehabilitation training system for postural balance control using virtual reality technology. IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering 1999; 7: 482–485.

20. Kizony R., Raz L., Katz N. *et al.* Video-capture virtual reality system for patients with paraplegic spinal cord injury. *J. Rehabil. Res. Dev.* 2005; 42: 595–608.
21. Knutsson E., Richards C. Different types of disturbed motor control in gait of hemiparetic patients. *Brain* 1979; 102: 405–430.
22. Kuo A.D., Speers R.A., Peterka R.J. *et al.* Effect of altered sensory conditions on multivariate descriptors of human postural sway. *Exp. Brain Res.* 1998; 122: 185–195.
23. Lamontagne A., Fung J., McFadyen B.J. *et al.* Modulation of walking speed by changing optic flow in persons with stroke. *J. Neuroengineering Rehabil.* 2007; 4: 22.
24. Lestienne F., Soechting J., Berthoz A. Postural readjustments induced by linear motion of visual scenes. *Exp. Brain Res.* 1977; 28 (3-4): 363–384.
25. Levin M.F., Michaelsen S.M., Cirstea C.M. *et al.* Use of the trunk for reaching targets placed within and beyond the reach in adult hemiparesis. *Exp. Brain Res.* 2002; 143: 171–180.
26. Luo X., Kline T., Fischer H. *et al.* Integration of augmented reality and assistive devices for post-stroke hand opening rehabilitation. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2005; 7: 6855–6858.
27. Marigold D.S., Eng J.J., Tokuno C.D. *et al.* Contribution of muscle strength and integration of afferent input to postural instability in persons with stroke. *Neurorehabil. Neural Repair* 2004; 18: 222–229.
28. Marsden C.D. Neurophysiology. In: Stern G.N. (ed.) *Parkinson's disease*. London: Chapman & Hall, 1990.
29. Mergner T., Schweigart G., Maurer C. *et al.* Human postural responses to motion of real and virtual visual environments under different support base conditions. *Exp. Brain Res.* 2005; 167: 535–556.
30. Olney S.J., Griffin M.P., McBride I.D. Temporal, kinematic, and kinetic variables related to gait speed in subjects with hemiplegia: a regression approach. *Phys. Ther.* 1994; 74: 872–885.
31. Pailhous J., Ferrandez A.M., Fluckiger M. *et al.* Unintentional modulations of human gait by optical flow. *Behav. Brain Res.* 1990; 38: 275–281.
32. Piron L., Cenni F., Tonin P. *et al.* Virtual Reality as an assessment tool for arm motor deficits after brain lesions. *Stud. Health Technol. Inform.* 2001; 81: 386–392.
33. Rand D., Katz N., Weiss P.L. Evaluation of virtual shopping in the VMall: Comparison of post-stroke participants to healthy control groups. *Disabil. Rehabil.* 2007; 13: 1–10.
34. Slijper H., Latash M.L., Rao N. *et al.* Task-specific modulation of anticipatory postural adjustments in individuals with hemiparesis. *Clin. Neurophysiol.* 2002; 113: 642–655.
35. Stelmach G., Phillips J.G. *Motor control in Parkinson's disease*. N.Y.: Churchill Livingstone, 1992.
36. Subramanian S., Knaut L.A., Beaudoin C. *et al.* Virtual reality environments for post-stroke arm rehabilitation. *J. Neuroengineering Rehabil.* 2007; 4: 20.
37. Thornton M., Marshall S., McComas J. *et al.* Benefits of activity and virtual reality based balance exercise programmes for adults with traumatic brain injury: perceptions of participants and their caregivers. *Brain Inj.* 2005; 19: 989–1000.
38. Trombly C.A., Thayer-Nason L., Bliss G. *et al.* The effectiveness of therapy in improving finger extension in stroke patients. *Am. J. Occup. Ther.* 1986; 40: 612–617.
39. Weiss P.L., Rand D., Katz N. *et al.* Video capture virtual reality as a flexible and effective rehabilitation tool. *J. Neuroengineering Rehabil.* 2004; 1: 12.
40. Yano H., Kasai K., Saitou H. *et al.* Development of a gait rehabilitation system using a locomotion interface. *J. Visual. Comput. Anim.* 2003; 14: 243–252.

Virtual reality in neurorehabilitation

K.I. Ustinova¹, L.A. Chernikova²

¹Central Michigan University, USA

²Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Key words: neurorehabilitation, virtual reality, motor control.

Энцефалит Расмуссена с дебютом во взрослом возрасте

А.С. Котов, И.Г. Рудакова, С.В. Котов, Ю.А. Белова

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

Энцефалит Расмуссена (ЭР) — редкое воспалительное заболевание головного мозга, проявляющееся резистентной эпилепсией, односторонним прогрессирующим моторным дефицитом с контралатеральной атрофией гемисферы головного мозга. Авторы представляют клинические особенности, данные ЭЭГ и МРТ, а также результаты эффективного лечения пациента с ЭР с дебютом во взрослом возрасте. Несмотря на преобладание ЭР у детей, подчеркивается необходимость рассмотрения данного заболевания и во взрослом возрасте при дифференциальной диагностике резистентных эпилепсий.

Ключевые слова: энцефалит Расмуссена, поздний дебют, дифференциальный диагноз.

Энцефалит Расмуссена (ЭР) — прогрессирующий очаговый энцефалит — представляет собой хроническое заболевание головного мозга, вероятно, вирусной этиологии, проявляющееся фокальными моторными и миоклоническими приступами в сочетании с гемипарезом [3]. Первое описание заболевания дано Т. Rasmussen и соавт. в 1958 году и обозначено как «фокальные приступы, вызванные хроническим локальным энцефалитом» [11].

Этиология ЭР до настоящего времени остается неизвестной; согласно разным гипотезам, в основе заболевания лежит вирусная инфекция или аутоиммунное поражение с участием аутоантител и/или цитотоксических Т-лимфоцитов [4]. Подтверждением аутоиммунного компонента в патогенезе ЭР служит обнаружение в сыворотке крови и ликворе больных аутоантител к глутаматным GluR2 и GluR3 рецепторам [12, 13]. Впрочем, следует отметить, что последние выявляются и у пациентов с другими формами резистентной фокальной эпилепсии [10, 17]. Патоморфологическое исследование при ЭР выявляет диффузную гипертрофию астроцитов, наиболее выраженную в глубоких слоях коры и в области U-образных волокон, где она ассоциируется с вакуолярными изменениями и пролиферацией капилляров. Также определяются периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты, столбчатая пролиферация микроглии и узелковый глиоз. Структурные изменения захватывают обычно только одно полушарие [7].

ЭР в большинстве случаев начинается в детском возрасте, нередко дебюту предшествуют различные инфекционные заболевания [2]. Развитие ЭР у взрослых встречается реже. Тем не менее, точка зрения на ЭР как на драматический эпилептический синдром исключительно детского возраста является ошибочной [7, 9, 15, 16].

Клиническое «ядро» синдрома Расмуссена — резистентные фокальные эпилептические приступы, исходящие, как правило, из одной гемисферы, а также гемипарез с нарушением двигательных функций. При МРТ-исследовании выявляются характерные изменения в виде локальной гиперинтенсивности белого вещества и инсульлярной кортикальной атрофии. ЭЭГ обнаруживает высокоамплитудную медленную активность в контралатеральном полушарии [4].

Ниже мы представляем историю болезни пациентки с ЭР, дебютировавшим во взрослом возрасте.

Клиническое наблюдение

Больная Ф., 1981 г. р. Дебют заболевания в 19 лет на фоне внутрисемейных конфликтов. Больная предъявляла жалобы на неопределенные ощущения («что-то возникло у меня в голове»), эпизоды *déjà vu*, вегетативные ощущения в виде жара и покраснения в правой половине лица, трудноописуемые зрительные галлюцинации, иногда — трудности в подборе слов. Подобные эпизоды повторялись практически ежедневно, по поводу чего пациентка получала вначале недифференцированную сосудистую терапию, затем — вегетостабилизирующие и седативные препараты (был установлен диагноз «вегетоневроз»). На фоне проводимого лечения отмечалось некоторое субъективное улучшение.

Проведенное в 22 года КТ-исследование головного мозга выявило незначительное расширение переднего рога левого бокового желудочка, что было расценено как локальная атрофия вещества головного мозга. Проведенное через несколько месяцев МРТ обнаружило массивную зону гиперинтенсивного в T2-режиме и слабо гипоинтенсивного в T1-режиме сигнала в области левой гемисферы перисильвиарно, преимущественно в лобной доле, с распространением на глубинные отделы левой височной доли.

В неврологическом статусе — незначительная моторная неловкость в правой руке с некоторым оживлением сухожильных рефлексов, эпизодические речевые нарушения по типу амнестической афазии.

По данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий у пациентки выявлена двусторонняя S-образная деформация обеих внутренних сонных артерий (ВСА) с формированием клинически значимого стеноза (более 75%) левой ВСА. ЭЭГ: периодическое региональное замедление в ритме тета в передних отделах левой гемисферы.

С учетом данных обследования было диагностировано хроническое нарушение мозгового кровообращения ишемического характера, назначены дезагреганты, сосудистые и нейрометаболические препараты, проводилось активное немедикаментозное лечение — без существенного эффекта. От оперативного вмешательства на ВСА

было решено воздержаться, учитывая непредсказуемый эффект в отношении приступов, которые были расценены как симптоматическая постинсультная эпилепсия. Начата терапия карbamазепином (отменен самостоятельно в связи с аллергией).

В 23 года у пациентки, находившейся на 4-м месяце беременности, возник эпизод повышения мышечного тонуса в левой руке с трансформацией в серию генерализованных тонико-клонических приступов с длительной утратой сознания. На 7-м месяце беременности – повторный генерализованный тонико-клонический приступ длительностью 2–3 мин, госпитализирована в акушерское отделение, где проведено успешное досрочное родоразрешение кесаревым сечением. В отделении имели место приступы неясного характера, сама пациентка амнезировала все произошедшее.

После выписки у больной отмечались приступы замиранья с гиперемией лица, подергиванием правого глаза, завершающиеся непроизвольным подъемом кверху правой руки. Продолжительность приступов – 1–2 мин, после чего отмечается постиктальный ступор. Перед приступами – специфическое ощущение «кома» в пищеводе и гортане, глотательные движения. Также участились вторично генерализованные тонико-клонические приступы (до 3 ежедневно), которые затем постепенно эволюционировали в височные синкопы.

Этапы терапии антиэпилептическими препаратами (АЭП): после выписки из роддома назначен топирамат 200 мг/сут, затем добавлен вальпроат натрия 2500 мг/сут, однако приступы оставались ежедневными. Топирамат заменен на леветирацетам 2500 мг/сут, что позволило в первый и единственный раз за все время болезни достичь полной клинической ремиссии на 6 мес., затем фокальные приступы возобновились и их частота начала нарастать. При добавлении карбамазепина 600 мг/сут – временное снижение частоты приступов.

Осмотр 2006 г. (25 лет). Получает леветирацетам 2500 мг/сут, вальпроат натрия 2400 мг/сут и карбамазепин 600 мг/сут. В неврологическом статусе определяется парез VII и XII пар черепных нервов по центральному типу справа, оживление сухожильных рефлексов справа, больше в руке. Патологических стопных и кистевых знаков нет, атрофий и парезов нет. Амнестическая афазия (больная испытывает трудности в подборе слов), дислексия.

Приступы в настоящее время представлены:

1 тип: Состояние дереализации, ощущение déjà vu и нарушение ориентации в пространстве. Частота в среднем 1 раз в день.

2 тип: Соматосенсорные приступы с онемением пальцев правой руки и правой стороны лица. Частота в среднем 4–8 раз в день.

3 тип: Гемифациальные приступы с подергиванием правой щеки и перекосом лица вправо. Частота – несколько раз в месяц, нерегулярно.

4 тип: Комплексные парциальные приступы, начинающиеся с восходящего эпилептического ощущения с последующим замиранием, гиперемией лица, подергиванием



рис. 1: ЭЭГ больной Ф., 2006 г. Продолженное региональное замедление в ритме тета в лобно-центральных отведениях слева на дезорганизованном фоне

левого глаза и произвольным подъемом правой руки вверх. Частота – нерегулярно, до 3 раз в день.

5 тип: Вторично генерализованные судорожные приступы. Частота – нерегулярно, около 1 раза в месяц.

ЭЭГ: продолженное региональное замедление в ритме тета в левой лобно-центральной области (рис. 1).

МРТ (2005): практически все нижние отделы левой лобной доли вовлечены в процесс, релаксационными характеристиками которого является незначительная пролонгация T2-сигнала при изоинтенсивности в T1-взвешенном изображении и гиперинтенсивности в режиме FLAIR. Диффузно-взвешенные изображения не обнаружили регионарных нарушений. Субтотально вовлечены кора оперкулума, включая его лобную и теменную части, и нижняя поверхность нижней лобной извилины. Кроме того отмечается фрагментарное поражение верхней и средней височных извилин. Симптоматично, что локализация зон поражения амбивалентна — изменения регистрируются как в подкорковых слоях белого вещества, так и в кортикальной пластинке (преимущественно). Явных объемных эффектов, рубцово-глиозных деформаций или какой-либо отчетливой перифокальной реакции не отмечается. Также имеет место перивентрикулярная зона повышения T2- сигнала по наружному контуру передних отделов тела левого бокового желудочка. По сравнению с данными КТ и МРТ от 2004 г. обращает на себя внимание прогрессирующее изолированное расширение переднего рога левого бокового желудочка и прогрессирующая атрофия головки хвостатого ядра (рис. 2).

Рекомендована терапия: леветирацетам 3000 мг/сут, карбамазепин 1500 мг/сут, клобазам 10 мг/сут, иммуноглобулин человеческий (октагам) 0,4 г/кг один раз в день – 5 инфузий, далее по 1 инфузии в месяц постоянно.

Осмотр 2008 г. (26 лет). Получает леветирацетам 3000 мг/сут, карбамазепин 1500 мг/сут, клобазам 10 мг/сут, октагам 0,4 г/кг 1 раз в месяц, преднизолон 80 мг/сут (идет снижение дозы). За истекший период отмечалось существенное снижение частоты приступов в начале приема клобазамы, однако затем их частота вновь увеличилась. В настоящее время фокальные сенсорные и

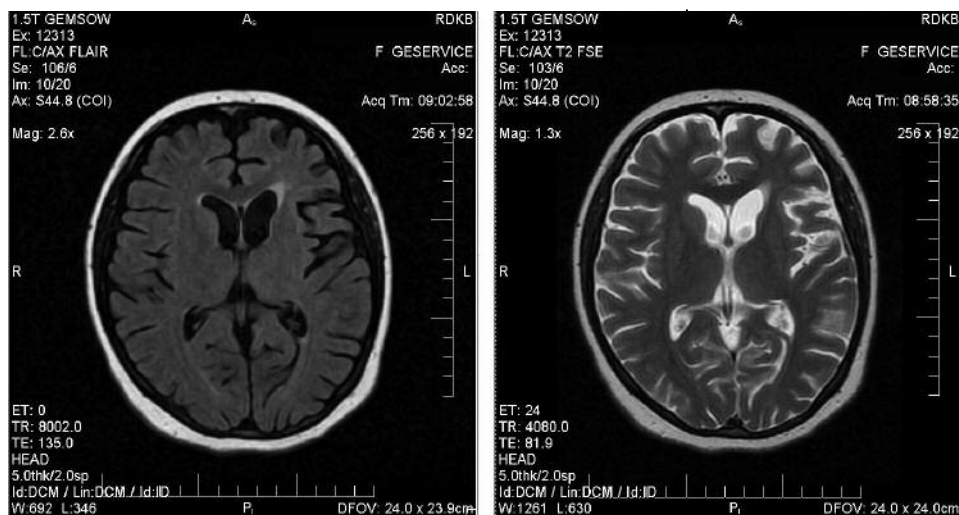


рис. 2: МРТ больной Ф., 2005 г. Снижение объема передних отделов левой гемисферы с расширением переднего рога левого бокового желудочка

моторные приступы ежедневные, десятки в сутки, комплексные парциальные приступы и эпизоды *déjà vu* — нерегулярно, от нескольких раз в день до единичных за месяц, вторично генерализованных приступов нет. Осенью 2007 года (26 лет) отмечалась серия генерализованных судорожных приступов без полного восстановления сознания в межприступном периоде — судорожный эпилептический статус. АЭП и наркоз тиопенталом натрия — без эффекта, улучшение достигнуто при пульс-терапии метилпреднизолоном, затем пациентка перешла на пероральный преднизолон. На фоне этого лечения — прибавка в весе 25 кг, массивные отеки на ногах, повышение АД.

Неврологический статус — без изменений. МРТ головного мозга — без динамики.

ЭЭГ-видеомониторинг: в состоянии бодрствования на фоне диффузного замедления выявляется региональное замедление в левой лобной области, периодически имеющее характер ритмического. В структуре продолженного регионального замедления в левой лобной области регистрируется региональная эпилептиформная активность в виде комплексов острая—медленная волна (рис.3).

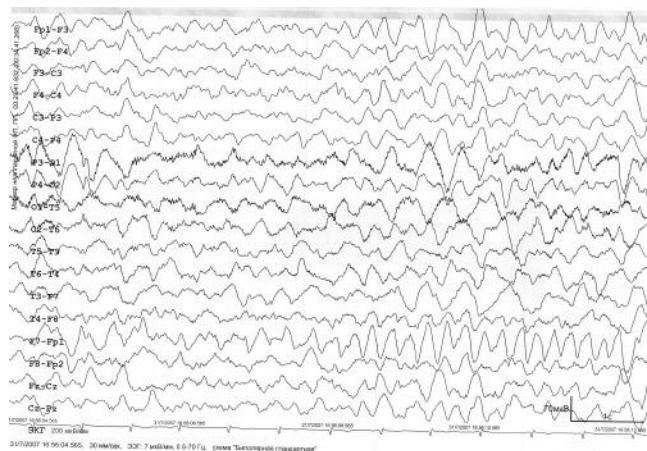


рис. 3: ЭЭГ-видеомониторинг больной Ф., 2007 г. Продолженное диффузное замедление в ритме дельта, максимально выраженное в передних отделах слева

Иммунологический анализ: увеличено относительное содержание Т-лимфоцитов. Вирусологическое обследование: в крови не обнаружено ДНК цитомегаловируса, вирусов герпеса I и II типов, вируса герпеса IV типа, вируса Эпштейна—Барра, в ликворе не обнаружено ДНК-вирусов герпеса I и II типов, вируса герпеса IV типа.

Обсуждение

Начало приступов на фоне стресса, а также их клинический полиморфизм и бессудорожный характер, послужили причиной диагностических ошибок на начальных стадиях заболевания. В дальнейшем данные нейровизуализации в сочетании с доказанной патологией сосудов шеи и очаговыми неврологическими симптомами привели к диагностике сосудистого поражения головного мозга, что позднее не нашло своего подтверждения.

Неправильная трактовка данных нейровизуализации служит косвенным подтверждением авторитетного мнения J. Van Oetzen и соавт., согласно которому врачи-интерпретаторы МРТ, не имеющие специальной подготовки в области эпилептологии, выдают неадекватные заключения больным с резистентной фокальной эпилепсией почти в 60% случаев [14].

Диагноз ЭР подтверждается характерными изменениями на МРТ в сочетании с резистентными эпилептическими приступами и гемипарезом, данными ЭЭГ-видеомониторинга. Заболевание в данном случае протекает как мезиальная височная эпилепсия, что может встречаться у взрослых [9].

В своем «классическом» варианте ЭР дебютирует в детском возрасте и сочетается с *epilepsia partialis continua*, впервые описанной А.Я. Кожевниковым в 1894 г. Дискуссии о ее нозологической принадлежности и таксономических взаимоотношениях с синдромом Расмуссена продолжаются и в настоящее время [1, 3]. По данным F. Villani и соавт. (2006), проанализировавших истории болезни 7 пациентов с ЭР, дебютировавшим во взрослом возрасте, у заболевания имеются два фенотипа: «эпилептический», проявляющийся фокальной моторной эпилепсией, и «миоклонический», для которого характерен корковый миоклонус. Авторы отмечают прогрессирующую атрофию мозга и односторон-

ний неврологический дефицит в обеих группах, однако пациенты с «эпилептическим» фенотипом отличаются более быстрым развитием патологических изменений [15]. Очевидно, что вышеописанный случай можно отнести к «эпилептическому» фенотипу ЭР.

Одной из отличительных особенностей ЭР является абсолютная резистентность к терапии АЭП, что мы видим и в данном случае. Единственным радикальным методом лечения, способным остановить прогрессирование болезни, остается гемисферэктомия, которая обычно не применяется у взрослых, учитывая неизбежность грубого послеоперационного неврологического дефицита, а также более медленное прогрессирование у них церебральной атрофии [9].

Общепризнанных стандартов консервативной терапии ЭР в настоящее время не существует [4]. По данным ряда публикаций, иммуноглобулины (ИГ) эффективны в лечении ЭР у взрослых; так, в частности, Y. Hart и соавт. (1994) описывают улучшение у 8 из 9 пациентов с ЭР, получавших человеческий ИГ. Оказывая иммуномодулирующий эффект, ИГ тормозят развитие аутоиммунного поражения головного мозга. С другой стороны, ИГ не влияют на частоту эпилептических приступов, а их долгосрочный терапевтический эффект при ЭР изучен недостаточно [6, 8, 16].

В отличие от ИГ, глюкокортикоиды (ГК) оказывают положительный эффект в отношении частоты приступов. Пульс-терапия ГК у детей позволила в некоторых случаях добиться полного прекращения приступов на 1–4 года (с последующим рецидивом), у взрослых – временного клинического улучшения. Тем не менее, ГК не влияют на выраженность патологических изменений головного мозга и неврологический дефицит [5, 8].

В нашем случае, несмотря на отсутствие динамики по данным неврологического статуса и МРТ, делать вывод о стабилизации заболевания, очевидно, некорректно, учитывая нарастающую частоту приступов и эпизод эпилептического статуса, а также сравнительно небольшой период между обследованиями.

Помимо АЭП, ИГ и ГК в консервативной терапии ЭР используются противовирусные препараты, плазмаферез, иммуноадсорбция, иммунодепрессанты и иммуномодуляторы разных классов [4]. Стремительно увеличивающиеся знания в области иммунологии и генетики, очевидно, позволят в ближайшем будущем создать патогенетически более обоснованные и эффективные алгоритмы лечения этого редкого и тяжелого эпилептического синдрома.

Список литературы

1. Зенков Л.П. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). М.: МИА, 2002.
2. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю. Синдром Расмуссена (хронический прогрессирующий очаговый энцефалит, энцефалит Расмуссена) и эпилепсия Кожевникова. В кн.: Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. (ред.) Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики. М.: Альварес Паблишинг, 2004: 416–425.
3. Петрухин А.С., Гуляева С.Е., Мухин К.Ю. Эпилепсия Кожевникова и энцефалит Расмуссена. В кн.: Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Благосклонова Н.К., Алиханов А.А. (ред.) Эпилептология детского возраста. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2000: 117–131.
4. Bahi-Buisson N., Nabbout R., Plouin P. et al. Avances actuelles sur les concepts pathogeniques et therapeutiques de l'encephalite de Rasmussen. Rev. Neurol. (Paris) 2005; 161: 395–405.
5. Bahi-Buisson N., Villanueva V., Bulteau C. et al. Long-term response to steroid therapy in Rasmussen encephalitis. Seizure 2007; 16: 485–492.
6. Granata T. Rasmussen's syndrome. Neurol. Sci. 2003; 24: 239–243.
7. Gray F., Serdaru M., Baron H. et al. Chronic localized encephalitis (Rasmussen's) in an adult with epilepsy partialis continua. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1987; 50: 747–751.
8. Hart Y.M., Cortez M., Andermann F. et al. Medical treatment of Rasmussen's syndrome (chronic encephalitis and epilepsy): effect of high-dose steroids or immunoglobulins in 19 patients. Neurology 1994; 44: 1030–1036.
9. Jaillon-Riviere V., Dupont S., Bertran F. et al. Late onset Rasmussen's syndrome: clinical and therapeutic characteristics. Rev. Neurol. (Paris) 2007; 163: 573–580.
10. Mantegazza R., Bernasconi P., Baggi F. et al. Antibodies against GluR3 peptides are not specific for Rasmussen's encephalitis but are also present in epilepsy patients with severe, early onset disease and intractable seizures. J. Neuroimmunol. 2002; 131: 179–185.
11. Rasmussen T., Olszewski J., Lloyd-Smith D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis. Neurology 1958; 8: 435–445.
12. Rogers S.W., Andrews P.I., Gahring L.C. et al. Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. Science 1994; 265: 648–651.
13. Takahashi Y., Mori H., Mishina M. et al. Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluR epsilon-2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua. Epilepsia 2005; 46: 152–158.
14. Van Oetzen J., Urbah H., Junbluth S. et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2002; 73: 643–674.
15. Villani F., Pincherle A., Antozzi C. et al. Adult-onset Rasmussen's encephalitis: anatomical-electrographic-clinical features of 7 Italian cases. Epilepsia 2006; 47: 41–46.
16. Villani F., Spreafico R., Farina L. et al. Positive response to immunomodulatory therapy in an adult patient with Rasmussen's encephalitis. Neurology 2001; 56: 248–250.
17. Wiendl H., Bien C.G., Bernasconi P. et al. GluR3 antibodies: prevalence in focal epilepsy but no specificity for Rasmussen's encephalitis. Neurology 2001; 57: 1511–1514.

Rasmussen's encephalitis with adult onset

A.S. Kotov, I.G. Rudakova, S.V. Kotov, J.A. Belova

Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow

Key words: Rasmussen's encephalitis, late onset, differential diagnosis.

Rasmussen's encephalitis (RE) is a rare inflammatory brain disease characterized by severe intractable epilepsy and unilateral progressive motor defect associated with contralateral hemispheric atrophy. The authors present clinical features, EEG and MRI data and results of effective treatment of patient with

adult onset RE. Despite the predominance of RE in children, stressed is the necessity of taking into consideration this condition in adults as well in differential diagnostics of intractable epilepsies.

К 150-летию со дня рождения Ливерия Осиповича Даркшевича

Н.Х. Амиров, М.Ф. Исмагилов, А.С. Созинов, Э.И. Богданов

Казанский государственный медицинский университет, Казань



Профессор Л.О. Даркшевич. 1907 г.

Исполнилось 150 лет со дня рождения выдающегося отечественного невропатолога, одного из основателей Казанской неврологической школы, передового деятеля российской медицины, блестящего педагога, оставившего большой след в истории мировой неврологии — Ливерия Осиповича Даркшевича [1, 6].

Л.О. Даркшевич родился 17 июля 1858 г. в Ярославле в семье военного врача. В 1877 г. окончил 5-ю московскую гимназию, а в 1882 г. — медицинский факультет Московского университета. Еще будучи студентом, проявлял огромное трудолюбие и целеустремленность, которые были присущи ему на протяжении всей творческой жизни [7].

Через год после окончания университета Ливерий Осипович на средства своего отца отправился за границу в целях знакомства с состоянием клиник нервных и психических болезней [7]. За 3 года пребывания в Германии

и Франции, следуя строго разработанному плану, творчески осваивая достижения современной науки, Ливерий Осипович получил солидное образование по анатомии, физиологии нервной системы, клинической неврологии, освоил новейшие методы исследования в лабораториях Вирхова и Майнерта (Вена), Вестфала (Берлин), Гольца (Страсбург), Мунка и Менделя (Берлин), Флексига (Лейпциг) и в клиниках известных французских невропатологов Ж.-Мартена Шарко и Вульпиана. За эти годы он выполнил 15 ценных научных работ, среди которых — совместные публикации с основателем психоанализа Зигмундом Фрейдом (1886) и выдающимся французским неврологом Дежеринем (1885), посвященные спинной сухотке, а также анатомии и физиологии центральной нервной системы [5, 7–9].

Возвратившись в Россию, в 1888 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «О проводнике светового раздражения с сетчатой оболочки глаза на глазодвигательный нерв». В этой работе Л.О. Даркшевич на основании тщательного анатомического изучения, дополнительных физиологических опытов впервые описал дугу зрачкового рефлекса и ядро, названное им «верхним ядром глазодвигательного нерва». Последующими работами анатомов было установлено, что это ядро дает начало заднему продольному пучку и имеет отношение к экстрапирамидной системе. В дальнейшем оно было названо ядром Даркшевича.

Защита диссертации дала возможность Ливерию Осиповичу получить звание приват-доцента Московского университета. По предложению А.Я. Кожевникова в течение 3 лет Л.О. Даркшевич работал в его клинике ординатором. В сентябре 1892 г. по рекомендации В.М. Бехтерева и А.Я. Кожевникова он был назначен экстраординарным профессором на кафедру нервных болезней Казанского императорского университета [5–7].

В Казань на кафедру Л.О. Даркшевич прибыл уже как ученый с мировым именем. Здесь он развернул кипучую деятельность. Больничное отделение из 6 коек постепенно превратилось в обширную клинику с хорошей амбулаторией, лабораторией, электротерапевтическим кабинетом и соответствующим штатом. Содержательные и доступные по изложению лекции Ливерия Осиповича привлекали обширную аудиторию студентов и врачей. Проводившаяся им интенсивная научно-исследовательская работа сделала клинику центром врачебной неврологической мысли не только для Казанской губернии, но и для всего Поволжья и более отдаленных восточных районов России. Он создал свою, казанскую школу невропатологов, из которой вышел ряд видных представителей отечественной неврологии [1, 5, 8]: В.П. Перушин (кафедра нервных болезней Казанского ГИДУВа,



Л.О. Даркшевич с сотрудниками кафедры нервных болезней. Казань, 1917 г.



Операция по удалению опухоли головного мозга, осуществляемая проф. В.И. Разумовским в операционной «старой клиники». 1903 г.

затем соответствующая кафедра Пермского медицинского института)*, А.В. Фаворский (кафедра нервных болезней Казанского ГИДУВа после отъезда В.П. Первушина в Пермь), Н.Е. Осокин (Саратов), К.В. Ворошилов (Уфа), П.О. Эмдин (Ростов-на-Дону), воспитанники которого руководили кафедрами в Воронеже (Н.М. Иценко), Свердловске (Д.Г. Шефер), Горьком (Х.И. Гаркави), Донецке (Н.А. Миниович) и Казани (И.Н. Дьяконова).

В Казани на этой кафедре также выросли Д.А. Марков (Минск, в последующем стал академиком), Н.И. Федоров (Астрахань), И.И. Чураев (Самарканд), А.П. Касаткина (Алма-Ата), Н.Н. Топорков (Иркутск), И.А. Климов (Ленинград).

Казанский период оказался самым плодотворным в деятельности Ливерия Осиповича. Исследования, проводимые им, были посвящены разнообразным вопросам клинической неврологии. Большое внимание он по-прежнему отводил физиологическому эксперименту, тщательному анатомическому изучению и клиническому анализу. Особенно широко разрабатывалась на кафедре проблема нейроинфекций. Описывая особые формы неврита плечевого сплетения, Ливерий Осипович подметил его характерную клиническую картину, течение, сезонность и высказал предположение о его инфекционной природе. Занимаясь изучением кожевниковской эпилепсии, он рассматривал ее как следствие особой нейротропной инфекции с корковой локализацией патологического процесса. Одним из первых Л.О. Даркшевич рекомендовал проводить хирургическое лечение этого заболевания.

Творческая дружба Л.О. Даркшевича с казанским физиологом Н.А. Миславским, хирургами В.И. Разумовским и А.В. Вишневым способствовала зарождению в Казани отечественной нейрохирургии. Здесь, в операционной университетской клиники — «старой клинике» — проводились первые в России хирургические вмешательства по экстирпации корковых центров

при эпилепсии (операция Горслея), опухолях головного мозга, поражениях центральной и периферической нервной системы.

Огромную ценность представляют работы Ливерия Осиповича о спинной сухотке. Он один из первых, еще до введения реакции Вассермана, указал на сифилитическую природу ее и отрицал строго системный характер поражения. Он утверждал, что в основе болезни лежит невритический и менингеальный специфический процесс, а поражение задних столбов является вторичным.

Большой интерес представляют его работы, посвященные изучению патологии мышц и периферических нервов. Еще в 1903 г. Ливерий Осипович в немецком руководстве по патологической анатомии нервной системы написал главу о патологической анатомии мышц. Несколько позднее им было написано несколько статей о церебральных и артропатических амиотрофиях.

Для периода становления и расцвета отечественной неврологии были характерны изучение отдельных клинических форм, описание новых симптомов и синдромов, стремление объяснить факты клинической патологии путем углубленного исследования морфологии нервной системы. Безусловно, внушительный вклад в науку этого периода сделали казанские невропатологи, перу которых принадлежит описание ряда ценнейших новых фактов и открытий. К ним относятся описанные Л.О. Даркшевичем ретроградные изменения в центральном отрезке поврежденного нерва и его работы, посвященные патологии мышц и рефлекторных амиотрофий, а также предложенный М.В. Кочергиным (учеником Л.О. Даркшевича и А.В. Фаворского) оригинальный метод фиксации головного мозга с одновременной цветной дифференциацией белого и серого вещества, и многие другие исследования.

Ливерий Осипович непрерывно вел научную работу, много экспериментировал. Он оставил после себя более 60 научных работ, причем многие его интересные исследования и наблюдения остались не опубликованными. Самым большим долгом своей жизни ученый считал соз-

* Буквально на днях решением Ученого совета Пермского медицинского института эта кафедра названа именем ее основателя — проф. В.П. Первушина.

дание руководства по нервным болезням, что являлось завещанием его покойного учителя — А.Я. Кожевникова, не успевшего осуществить это. На написание и издание первого в России трехтомного руководства «Курс нервных болезней» Ливерия Осиповичу понадобилось более 15 лет [1–4].

Отдавая себя со всей страстью научной и педагогической работе, Л.О. Даркшевич активно участвовал в общественной жизни. Он был председателем Казанского общества врачей и вместе с В.М. Бехтеревым в 1893 г. занимался созданием Общества невропатологов и психиатров. По его инициативе в 1901 г. «Дневник Общества казанских врачей» был реорганизован в ежемесячный «Казанский медицинский журнал», и Л.О. Даркшевич стал его первым главным редактором. В Казани им была организована первая в России лечебница для алкоголиков, где он часто выступал с популярными лекциями.

Научно-педагогическая и общественная деятельность Ливерия Осиповича продолжалась в Казани до 1917 г., когда его избрали на кафедру нервных болезней Московского университета и назначили директором той клиники при Ново-Екатерининской больнице, в которой некогда он начинал свою педагогическую деятельность. Одновременно со своей основной работой он руководил реорганизацией Женского медицинского института, а в 1919 г. принимал участие в создании Государственной высшей медицинской школы — 3-го Московского медицинского института (став ее директором) и Диагностического института усовершенствования врачей Московской области (ныне МОНИКИ). В 1922 г. институт перевели на базу Мариинской больницы, а в 1923 г. — в Старо-Екатерининскую больницу. Л.О. Даркшевич был среди неврологов, консультировавших В.И. Ленина.

После смерти Л.О. Даркшевича клиникой университета (Ново-Екатерининская больница) заведовал его воспитанник И.Ю. Тарасевич. Н.И. Гращенков и Н.В. Конова-

лов (также его воспитанники) становятся последовательно директорами Института неврологии АМН СССР, а профессорами и заведующими кафедрами неврологии — Н.И. Пятницкий (Симферополь), В.В. Михеев (Архангельск, Москва), А.Г. Златоверов (Куйбышев), Д.А. Шамбуров (Москва), Х.И. Протопопов (Казань, Москва) и Стоянов (Болгария).

До последних дней жизни Ливерий Осипович все свое время отдавал воспитанию молодого поколения отечественных невропатологов. Сотни неврологов и психиатров Советского Союза, не будучи непосредственными учениками Л.О. Даркшевича, воспитывались на его трудах и руководстве по нервным болезням. Ливерий Осипович продолжал перерабатывать свой курс нервных болезней, но выпустить новое издание уже не успел — 27 марта 1925 г. он скончался. Захоронен на Новодевичьем кладбище в Москве.

Из большого научного наследия Ливерия Осиповича значительная часть до сих пор представляет исторический интерес и большую научную ценность.

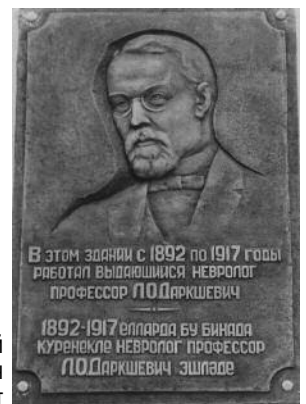
Профессор Л.О. Даркшевич, ставший примером бескорыстного служения науке и человеку, прославивший русскую неврологию далеко за пределами России, и сегодня является ярким примером подражания для молодого поколения.

Образ Л.О. Даркшевича, замечательного нашего земляка, ученого-труженика, оставившего глубокий след в отечественной неврологии, запечатлен на мемориальной доске, установленной на здании бывшей клиники нервных болезней («старой клиники») медицинского факультета Казанского Императорского университета в дни празднования 100-летия со дня организации кафедры (1987 г.), которую на протяжении 25 лет (1892—1917 гг.) возглавлял наш Ливерий Осипович.



Клиника медицинского факультета Казанского Императорского университета — «старая клиника» (построена в 1869–1881 гг.)

Мемориальная доска на здании «старой клиники», где проф. Л.О. Даркшевич проработал 25 лет



Список литературы

1. Биографический очерк. В кн.: Труды государственного медицинского института в Москве. Т. I, вып. 1. Невропатология и психиатрия. Орел: Красная книга, 1923: 1—18.
2. Даркшевич Л.О. Курс нервных болезней. Т. I: Общая часть. Казань, 1904.
3. Даркшевич Л.О. Курс нервных болезней. Т. II. Казань, 1907.
4. Даркшевич Л.О. Курс нервных болезней. Т. III. Казань, 1911.
5. Дьяконова И.Н., Попелянский Я.Ю., Чудновский В.С. История развития научной неврологии и психиатрии в Казани. Казань: Таткнигоиздат, 1974.
6. Казанский государственный медицинский университет (1804—2004). Биографический словарь. / Под ред. В.Ю. Альбицкого, Н.Х. Амирова. Казань, Магариф, 2004.
7. Попелянский Я.Ю. Профессор Ливерий Осипович Даркшевич. Казань: Татарское книжное издательство, 1976.
8. Попелянский Я.Ю. К истории Казанского общества невропатологов и психиатров. В кн.: Я.Ю. Попелянский, М.Ф. Исмагилов, Д.М. Менделевич, Е.Ю. ИONOва (ред.) Мат—лы Научно-практич. конф., посвящ. 100-летию Казанского общества невропатологов и психиатров. Казань, 1992: 3—10.
9. Amirov N.Kh., Bogdanov E.I., Guryleva M.E. et al. The history of Kazan Neurological School. J. History Neurosci. 2007; 16: 110—122.

Кафедра неврологии Ярославской государственной медицинской академии — история и современность (к 65-летию кафедры)

Н.Н. Спирин, Н.В. Пизова, Е.Г. Шипова, Д.С. Касаткин



Сотрудники кафедры неврологии ЯГМА

История высшего медицинского образования в Ярославле начинается в 1920 г., когда в составе Демидовского университета был создан медицинский факультет (закрытый вместе со всем университетом в 1924 г.). В октябре 1943 г. в Ярославль эвакуировали Белорусский медицинский институт, функционировавший в Ярославле менее года и возвратившийся на свое прежнее место в город Минск в 1944 г. Распоряжением Совнаркома СССР (№1625-р) 15 августа 1944 г. был организован Ярославский медицинский институт (ЯМИ). С этого момента, собственно, и начинается история нашей кафедры.

В самом начале кафедра располагалась на базе областной больницы (сейчас — областной онкологический диспан-

сер), а в 1962 г. переместилась в городскую больницу №8. В настоящее время сотрудники кафедры работают не только в четырех неврологических отделениях МУЗ КБ №8, но и в неврологическом (зав. — главный невролог Департамента здравоохранения ЯО А.Н. Качура) и нейрохирургическом отделениях областной больницы, в неврологических отделениях детской областной больницы, медсанчасти «Автодизель», Дорожной клинической больницы ОАО РЖД станции Ярославль-Главный.

Первым заведующим кафедрой неврологии ЯМИ был Павел Адамович Варно, а с 1944 г. на эту должность пригласили Георгия Гавриловича Соколянского, ученика Леонида Васильевича Блуменау и Сергея Николаевича Давиденкова. Георгий Гаврилович работал ассистентом

Ленинградского института усовершенствования врачей, ассистентом, а затем доцентом кафедры нервных болезней 1-го Ленинградского медицинского института. В 1937 г. защитил докторскую диссертацию «О морфогенезе периферических миелиновых нервных волокон и о развитии их у человека». В осажденном Ленинграде был консультантом госпиталей, в последующем заведовал кафедрой нервных болезней Самаркандского медицинского института. Г.Г. Соколянский организовал Ярославское общество невропатологов и психиатров и стал его первым председателем, являлся членом редакционного совета «Журнала невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова» и журнала «Врачебное дело». Благодаря ему в Ярославле появилась своя неврологическая школа с крепкими клиническими традициями.

С 1945 г. на кафедре начал работать Валентин Николаевич Ключиков. Он окончил медицинский факультет Казанского университета, практиковал в Пермской области (г. Чердынь) неврологом и психиатром, затем в Свердловской области (г. Серов), где еще в предвоенные годы начал активно заниматься изучением клещевого энцефалита. Во время войны работал в госпиталях, а к ее окончании служил в эвакуогоспитале №2018 в Рыбинске (Ярославская область).

В 1956 г. Г.Г. Соколянский переезжает в Одессу, а должности заведующего кафедрой и председателя общества невропатологов принял В.Н. Ключиков. В 1965 г. он защищает докторскую диссертацию, посвященную хронической стадии клещевого энцефалита, в которой впервые описал первично-прогредиентные формы болезни, и в 1967 г. получает звание профессора. Многие выпускники Ярославского мединститута помнят его яркие, тщательно подготовленные лекции, интересные клинические разборы. Его любовь к неврологии и артистизм побудили многих студентов избрать неврологию своей специальностью.

Зинаида Сергеевна Манелис закончила Свердловский медицинский институт и, работая на кафедре нервных болезней, под руководством профессора Д.Г. Шефера защитила кандидатскую, а затем докторскую диссертацию по проблеме первичных инфекционных полирадикулоневритов и миелополирадикулоневритов. С 1973 г. она — профессор кафедры нервных болезней и медицинской генетики Ярославского государственного медицинского института (ЯГМИ), а с 1977 г. заведует кафедрой и возглавляет Ярославское общество невропатологов, входит в Президиум правления Всероссийского общества. Круг ее научных интересов был очень широк: исследования сосудистых заболеваний головного мозга, опухолей, заболеваний вегетативной нервной системы, но главным в ее научном творчестве являлось изучение клиники и патогенеза нейроинфекций (полирадикулоневритов и энцефалополлирадикулоневритов). В 1997 г. она выпустила монографию «Первичный инфекционный энцефаломиелополирадикулоневрит (современные формы)», в которой рассмотрены нерешенные вопросы, что вызвало интерес и дискуссию в среде специалистов, занимающихся этой проблемой. Многие ее идеи сейчас оцениваются по-новому: признается заинтересованность центральной нервной системы при хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии, обсуждается наличие общих патогенетических механизмов с возникновением характерной клинической картины при действии на нервную систему разных повреждающих

факторов. Под ее руководством защищено 11 кандидатских и 4 докторские диссертации. Она много внимания уделяла обучению врачей, учила принимать самостоятельные решения и клинически мыслить, поддерживала все интересные и перспективные идеи молодых неврологов. Большинство сотрудников кафедры, работающих сегодня, являются учениками З.С. Манелис.

За 65 лет существования кафедры здесь работали многие известные в городе врачи: Г.А. Воронкова, Н.И. Халезова, И.П. Моржухина, Н.Б. Морозова, Г.В. Астафьева, Л.В. Бурдина, В.Н. Асекритова, А.Е. Миллерович, В.В. Моржухин, А.М. Буланов и другие.

До 1962 г. в Ярославле нейрохирургические койки располагались в отделениях общей хирургии. Затем на кафедре нервных болезней Ярославской государственной академии (ЯГМА) образован курс нейрохирургии, который возглавил доцент Михаил Васильевич Соловьев. В 1964 г. открылось нейрохирургическое отделение в областной клинической больнице, в 1990 г. — нейротравматологическое отделение в больнице им. Соловьева, ставшие клиническими базами кафедры. Приоритетными направлениями нейрохирургической помощи являются малоинвазивные операции при сосудистых заболеваниях головного мозга (удаление внутримозговых гематом), оперативное лечение аневризм, современные методы лечения травматических повреждений головного и спинного мозга (А.В. Елфимов, С.В. Снопко), радиочастотная нуклеотомия при патологии позвоночника, широкий спектр нейрохирургических методов лечения при болевых синдромах центрального и периферического происхождения (А.О. Иванов). В последние годы разрабатываются и внедряются реконструктивные операции при повреждении плечевого сплетения (М.Л. Новиков).

С 1991 г. при кафедре функционирует курс детской неврологии, первым куратором которого была д. м. н. Маргарита Михайловна Сумеркина. М.М. Сумеркина закончила Ярославский медицинский институт, затем работала детским неврологом, в течение 12 лет заведовала отделением детской неврологии, многие годы была главным внештатным областным детским неврологом. В 1973 г. под руководством академика Л.О. Бадаляна она защитила кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-генетический анализ мозжечковых атактических синдромов у детей», в 1985 г. — докторскую диссертацию «Закрытая черепно-мозговая травма у детей». В настоящее время курс возглавляет профессор Наталия Вячеславовна Пизова. На базе неврологического отделения областной детской клинической больницы (зав. отделением В.В. Шадрин) работают кандидаты медицинских наук Вера Александровна Буланова и Мария Львовна Сумеркина, проводятся исследования по проблемам эпилепсии и эпилептических синдромов, соединительно-тканых дисплазий, инсультов и перинатальных поражений нервной системы у детей и подростков.

С 1996 г. кафедру нервных болезней и медицинской генетики с курсами нейрохирургии и детской неврологии возглавляет профессор Николай Николаевич Спирин, который после окончания ЯГМИ работал ассистентом, доцентом кафедры, защитил в 1987 г. кандидатскую диссертацию «Поражение ствола головного мозга при первичном инфекционном энцефаломиелополирадикулоневрите» и в 1994 г. — докторскую диссертацию «Неспе-

цифические структуры головного мозга и нейромоторной аппарат при системных ревматических заболеваниях». В настоящее время на кафедре работают 12 преподавателей, из них 2 доктора и 8 кандидатов медицинских наук.

Основные направления работы кафедры:

- демиелинизирующие заболевания,
- нейроревматология,
- поражение нервной системы при Лайм-боррелиозе,
- вегетативная нервная система и рефлексодиагностика,
- нарушения мозгового кровообращения,
- вертеброневрология,

В настоящее время под руководством профессора Н.Н. Спирина продолжают начатые еще З.С. Манелис исследования демиелинизирующих заболеваний нервной системы (полирадикулоневриты, синдром Гийена–Барре, энцефаломиелиты, рассеянный склероз). Разрабатываются вопросы дифференциальной диагностики (профессор Н.Н. Спирин, к.м.н. И.О. Степанов), изучаются поражение опорно-двигательного аппарата и спинного мозга при рассеянном склерозе (к.м.н. Е.Г. Шипова, Е.И. Шумаков), особенности вовлечения в патологический процесс вегетативной нервной системы, нейропсихологические расстройства и синдром патологической утомляемости (к.м.н. Д.С. Касаткин, В.А. Шадрин, А.А. Костылев), иммунологические и дисбиотические (к.м.н. Д.В. Киселев), эпидемиологические и экологические аспекты (к.м.н. Д.А. Качура), фармакоэкономика демиелинизирующих заболеваний (к.м.н. И.О. Степанов).

На протяжении более 25 лет одним из основных направлений научной работы кафедры остается изучение неврологических аспектов системных ревматических заболеваний – системной красной волчанки, системной склеродермии, системных васкулитов (профессор Н.В. Пизова, проф. Н.Н. Спирин, к.м.н. В.А. Буланова, к.м.н. Е.И. Вербицкая).

Большое внимание уделяется проблемам поражения нервной системы при различных соматических заболеваниях и в первую очередь при патологии щитовидной железы (проф. Н.Н. Спирин, к.м.н. Е.Л. Касаткина). Показаны высокая частота и разнообразный спектр неврологических синдромов при современных формах субклинического гипо- и гипертиреоза, роль иммунологических механизмов в формировании патологии периферической и центральной нервной системы при этих формах эндокринопатий (к.м.н. Т.Ю. Никанорова, к.м.н. Е.В. Ширманова).

Традиционно со времен профессора В.Н. Ключикова одной из тем научной работы является проблема нейроинфекций: клещевой энцефалит, клещевой боррелиоз,

микст-инфекции (доц. Н.С. Баранова, проф. Н.Н. Спирин). Особое внимание уделяется изучению хронических форм Лайм-боррелиоза, условиям их формирования, особенностям неврологической синдромологии, разрабатываются вопросы их диагностики и терапии.

Последние годы активно проводится изучение экстрапирамидных заболеваний: эпидемиология и дифференциальная диагностика, особенности клиники в рамках нейропластичности мозга (проф. Н.В. Пизова, доц. Е.В. Курапин). Созданный кабинет диагностики и лечения болезни Паркинсона значительно улучшил качество помощи пациентам города и области.

Продолжается изучение проблемы сосудистых заболеваний головного мозга. Исследуются эпидемиологические показатели в Ярославле и Костроме, влияние экологических и климатических факторов на течение инсультов (проф. Н.Н. Спирин, проф. Н.В. Пизова). Выявлены особенности течения острых и хронических нарушений мозгового кровообращения на фоне дисплазий соединительной ткани и аномалий строения сосудистой системы головного мозга (проф. Н.В. Пизова, асс. Д.С. Дружинин, А.Н. Дмитриев). Разрабатывается тактика нейрохирургического лечения нетравматических внутримозговых гематом в зависимости от состояния эндокринных и медиаторных систем (доц. А.В. Елфимов).

Под руководством профессора Н.В. Пизовой выполняются исследования эпидемиологии, особенностей возникновения эпилепсий и эпилептических синдромов у взрослых, а также фармакоэкономических аспектов данной патологии. Активно используется суточное видеомониторирование ЭЭГ у амбулаторных и стационарных пациентов.

Общее и тематическое усовершенствование врачей-неврологов, первичная специализация по неврологии проводится на кафедре с 1993 г. За это время свою квалификацию повысили более 900 врачей-неврологов. Ежегодно на кафедре обучаются более 20 интернов и ординаторов, что свидетельствует о неугасающем интересе молодых докторов к неврологии.

За последние годы выпущено 6 монографий, опубликовано более 700 журнальных статей по основным направлениям научной работы кафедры.

Консультативная работа ведется во многих лечебных учреждениях города и области, а также в Костроме, Вологде. Регулярно делаются доклады на всероссийских и международных конференциях. Сотрудники кафедры активно участвуют в деятельности Ярославского общества неврологов. В 2006 г. в Ярославле проводился IX Всероссийский съезд неврологов, собравший более 2000 врачей из России, стран ближнего и дальнего зарубежья.

Мы надеемся, что кафедра сохранит неврологические традиции ярославской школы и в то же время будет активно развиваться вместе с современной наукой.

I Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений



В аудиториях во время работы Конгресса всегда было многолюдно

В сентябре в Москве состоялся I Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием). Инициаторами его проведения выступили Научный совет по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России и его головное учреждение — Научный центр неврологии РАМН. Конгресс стал важным этапом в новейшей истории клинической неврологии в нашей стране.

Заболеваниям из группы расстройств движений принадлежит особое место в связи с высокой распространенностью, значительной тяжестью клинических проявлений, генетической гетерогенностью, большим разнообразием возможностей фармакотерапии и хирургической помощи. Безусловно, центральным объектом изучения в рамках расстройств движений является болезнь Паркинсона. На протяжении вот уже почти двух столетий интерес к изучению различных аспектов данной проблемы остается по-прежнему весьма высоким, а само заболевание стало «модельным» для неврологии. В понимании тонких механизмов развития болезни Паркинсона большую роль сыграли этапные достижения в области нейроморфологии, биохимии, нейрофармакологии, в последние годы — молекулярной биологии и генетики, а также прижизненной нейровизуализации.

Болезнь Паркинсона встречается повсеместно, ее частота составляет в среднем около 200 на 100 тыс. населения и значительно увеличивается с возрастом, что делает ее вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера. Поэтому социальная значимость проблемы не вызывает сомнений. Все больше работ посвящены врожденным и экзо-

генным факторам риска болезни Паркинсона, молекулярным основам патогенеза, вопросам качества жизни, взаимоотношениям между болезнью Паркинсона и рядом близких форм патологии — например, деменцией с тельцами Леви (в рамках единой концепции «болезней тельца Леви») и эссенциальным тремором. Неуклонно расширяется терапевтический арсенал неврологов, имеющих дело с больными паркинсонизмом, и сегодня, что особенно важно, после многолетних дискуссий делаются первые реальные шаги по внедрению в клиническую практику принципов нейропротекции при болезни Паркинсона и других расстройствах движений.

Не менее впечатляющи успехи последних лет в изучении дегенеративных атаксий, дистонических синдромов, различных видов дрожательных гиперкинезов. Здесь также «локомотивом» прогресса являются в первую очередь генетика, нейрофизиология и нейровизуализация, нейрофармакология. Все шире внедряются в практику различные биомаркеры патологического процесса, позволяющие осуществлять тонкий мониторинг за течением болезни на всех ее стадиях, в том числе ранней и доклинической (латентной). На наших глазах формируются новые разделы неврологии, такие как учение о каналопатиях при пароксизмальных формах расстройств движений или концепция конформационных болезней мозга, раскрывающая универсальные механизмы нейродегенеративных заболеваний.

Крупным достижением в клинической неврологии стало внедрение ряда новейших технологий лечения расстройств движений, которые, по сути дела, стирают традиционную грань между консервативным и хирургическим подходами. К таким технологиям относятся интра-

дуоденальное введение леводопы при паркинсонизме и интратекальное введение миорелаксантов при спастичности с использованием специальных помп-систем, разнообразные методики магнитной и электрической нейромодуляции, все более широкое применение ботулинического токсина при дистонических, спастических и вегетативных нарушениях. Настоящий переворот в стереотаксической функциональной нейрохирургии паркинсонизма и других экстрапирамидных синдромов произошел благодаря разработке и успешному, более чем 15-летнему применению на практике технологии глубокой высокочастотной электростимуляции головного мозга. Указанные технологии, как показывает опыт ведущих научных центров мира, значительно расширяют возможности помощи ранее некурабельным больным, повышают качество жизни и во многих случаях кардинально видоизменяют прогноз болезни.

Связь фундаментальных исследований и практики ярко иллюстрируется прогрессом в области генной и клеточной терапии расстройств движений. В настоящее время в мире осуществляется уже несколько клинических протоколов генной терапии болезнью Паркинсона и Гентингтона с использованием преимущественно вирусных средств доставки в мозг конструкций генов факторов роста и ферментов метаболизма дофамина. Предметом изучения становятся все новые и новые источники клеточного материала с потенциалом дифференцировки, достаточным для репарации и замещения гибнущих нейронов при данных заболеваниях. Не вызывает сомнений, что эти исследования будут сохранять приоритетное значение и получат дальнейшее интенсивное развитие в ближайшие годы.

Таким образом, проведение в Москве I Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений весьма своевременно и актуально.

В его работе приняли участие свыше 1100 врачей, научных сотрудников, аспирантов, студентов из более чем 40 регионов страны. Среди 80 докладчиков были ведущие российские специалисты из Москвы, Московской области, Санкт-Петербурга, Уфы, Красноярска, Казани и других городов, занимающиеся изучением болезни Паркинсона и расстройств движений, а также признанные

лидеры данного направления из Германии, Франции, США и ряда других стран. Постерные сессии объединили 48 стендовых сообщений.

По материалам конгресса подготовлено 400-страничное коллективное руководство, содержащее аннотированные доклады и тезисы. Руководство отражает современное состояние проблемы болезни Паркинсона и расстройств движений, дает реальный «срез» всего многообразия проводимых в нашей стране исследований и отражает основные достижения отечественных ученых в данной сложной области неврологии, что, несомненно, окажется полезным широкому кругу врачей различных специальностей, преподавателей, клинических ординаторов, студентов и специалистов в области фундаментальных нейронаук.

I Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений рекомендует:

- Считать, что исследования по проблемам болезни Паркинсона и расстройствам движений относятся к наиболее приоритетным в современной неврологии и имеют большую социальную и медицинскую значимость.
- Продолжить в регионах страны эпидемиологические исследования, направленные на изучение распространенности болезни Паркинсона и расстройств движений (регистры).
- Считать необходимым пересмотр действующих стандартов ведения больных с болезнью Паркинсона и расстройствами движений, с последующим внедрением обновленных стандартов и контролем их эффективности, что будет способствовать улучшению качества оказания помощи больным с болезнью Паркинсона и другими экстрапирамидными заболеваниями.
- Поручить Научному совету по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России проработать вопрос о создании Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений и Всероссийского общества пациентов с болезнью Паркинсона.

Николай Николаевич Боголепов

(75 лет со дня рождения)

Исполнилось 75 лет со дня рождения и 48 лет трудовой деятельности одного из признанных лидеров отечественной нейроморфологии, академика РАМН, заведующего лабораторией ультраструктуры и цитохимии мозга отдела исследований мозга Научного центра неврологии РАМН Николая Николаевича Боголепова.

Н.Н. Боголепов родился 30 ноября 1933 г. в Москве в семье врачей-невропатологов. Это в значительной мере определило его судьбу. Он заканчивает с отличием 1-й Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова и поступает в аспирантуру Института мозга АМН СССР, где проходит путь от аспиранта до директора. На посту директора с 1995 г. по 2005 г. Николай Николаевич развивал лучшие традиции института и сумел сохранить уникальное учреждение и его коллектив в нелегких экономических условиях того времени. После исторического объединения НИИ неврологии РАМН и НИИ мозга РАМН, произошедшего в 2006 г., Н.Н. Боголепов продолжает работать заведующим лабораторией ультраструктуры и цитохимии мозга (созданной им как лаборатория электронной микроскопии еще 1967 г.) в составе объединенного Научного центра неврологии РАМН.

В 1961 г. Н.Н. Боголепов защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Онтогенез ретикулярной формации и некоторых ядер черепно-мозговых нервов продолговатого мозга и варолиева моста человека», а в 1967 г. — докторскую диссертацию на тему: «Субмикроскопическая морфология синапсов». В 1972 г. ему присвоено ученое звание профессора. За большой вклад в медицинскую науку в 1988 г. он был избран членом-корреспондентом РАМН, а в 1999 г. — академиком РАМН.

Основные труды Н.Н. Боголепова посвящены изучению морфологии мозга, при этом особое внимание уделено проблемам синапсоархитектоники и ультраструктуры нервных клеток, онтогенезу нейронов и синапсов, их экспериментальной и клинической патологии. Н.Н. Боголепов сформулировал гипотезу об ультраструктурных основах развития физической зависимости от морфина за счет формирования новых, артифициальных синапсов в коре большого мозга. Он показал закономерности образования синапсов в онтогенезе, что имеет ключевое значение в понимании формирования системной деятельности мозга. Изучение пластичности межнейрональных связей позволило выявить закономерности информативности синапсов, роль различных типов синапсов в механизмах пластичности, пластические



изменения синапсов при адаптации, обучении, компенсации нарушенных функций. Н.Н. Боголепов впервые описал изменения ультраструктуры синапсов в коре больших полушарий при перерезке аксонов, что послужило основой последующих работ по распределению в коре и подкорковых образованиях систем волокон.

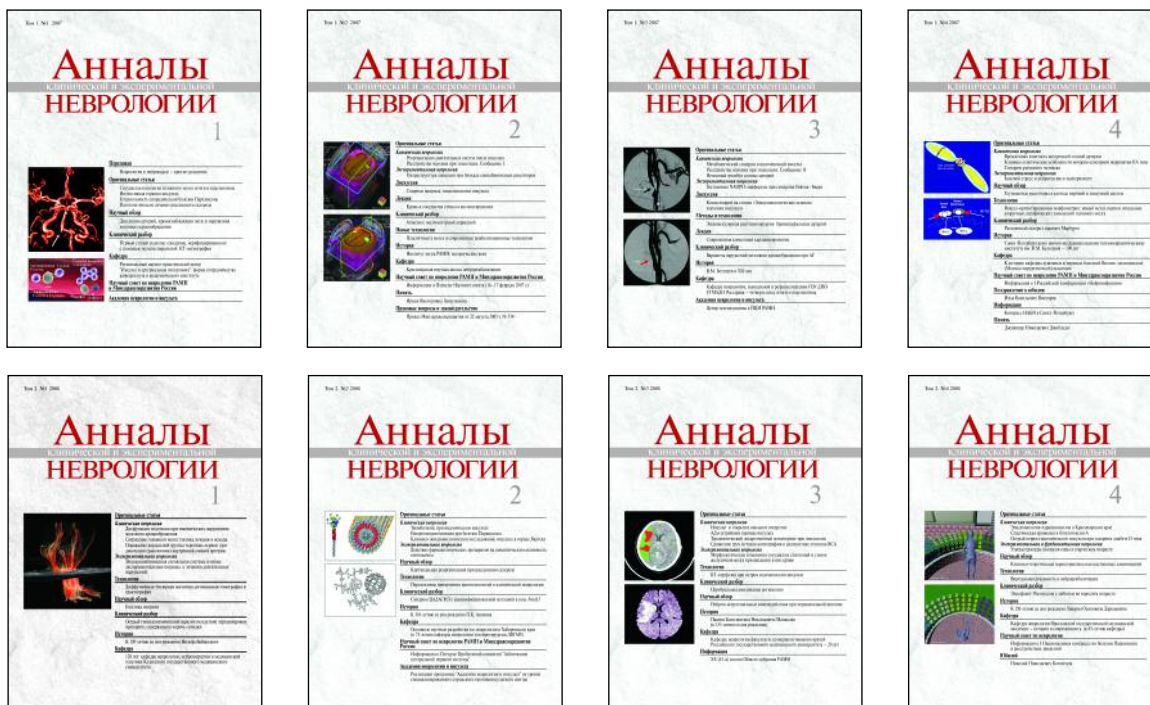
Большое значение имеют работы Н.Н. Боголепова, посвященные изменениям ультраструктуры нервных клеток и межнейрональных связей при гипоксии и ишемии мозга, которые позволили показать закономерности изменений ультраструктуры нервных клеток, структурные предпосылки обратимости и необратимости изменений нейронов, внести новые данные в понимание механизмов нарушения функции синапсов при ишемии мозга.

Н.Н. Боголеповым опубликовано свыше 300 научных работ, в том числе 10 монографий, две из которых переведены на английский язык. Под его руководством защищены 3 докторские и 27 кандидатских диссертаций, что позволяет говорить о создании собственной крупной научной школы по нейроморфологии.

Многогранна общественно-научная деятельность Н.Н. Боголепова. Он был членом бюро и заместителем академика-секретаря ОМБН, с 1964 г. избирается в Президиум правления всесоюзного и всероссийского научных обществ анатомов, гистологов и эмбриологов, является членом Координационного совета Международной организации морфологов (СНГ), членом редколлегий большого числа ведущих отечественных журналов по морфологии и нейронаукам. Избран почетным членом общества Пуркинье (ЧССР), членом Международной организации исследования мозга (IBRO).

Труды Н.Н. Боголепова заслужили высокую оценку научной общественности. Ему присуждена премия имени В.М. Бехтерева за монографию «Морфинизм» (1987 г.), награжден медалью «За доблестный труд» и другими государственными наградами, значком «Отличник здравоохранения».

Научный совет по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России, редакция журнала, коллеги и ученики из всех уголков России поздравляют юбиляра со знаменательной датой и от всей души желают Николаю Николаевичу крепкого здоровья, благополучия, личного счастья и новых творческих свершений на благо российской науки.



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 шрифтом через 2 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, номера телефонов и факса, адрес электронной почты автора, ответственного за контакты с редакцией; 5) сокращенный заголовок (колоннитулу) для помещения вверху страниц 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 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Обязательно представление резюме **на английском языке**, включая названия 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 исследований. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», а также дублировать подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждении 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 2-х экземплярах. Фотографии должны быть выполнены в глянцевом 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 2 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 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются по алфавитному принципу: сначала отечественные авторы (или зарубежные, опубликованные 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 4-х 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., Крошенкова 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 Всероссийской 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.