

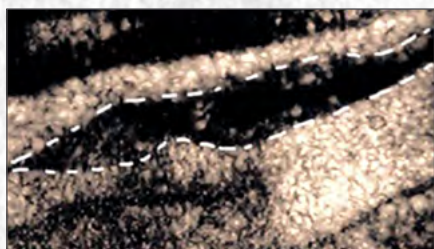
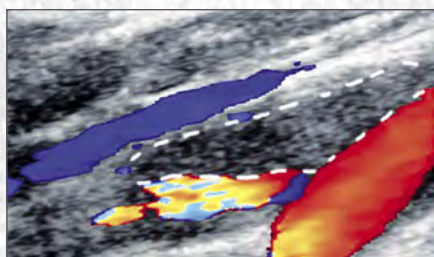
Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ



Том 11 № 1



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

- Реперфузионная терапия инсульта
- Поведенческие нарушения на фоне дофаминергической терапии
- Значимость sFasL, sFas в прогнозировании исхода инсульта
- Инсульт у кардиохирургических пациентов

Экспериментальная неврология

- Митохондриальный биогенез в клетках церебрального эндотелия
- Изменения астроцитов при инфаркте мозга

Технологии

- Признаки нестабильности атеросклеротической бляшки
- Количественные сонографические характеристики периферических нервов у здоровых людей

Клинический разбор

- Невропатия тройничного нерва
- Атипичные фенотипы ЦАДАСИЛ

Научный обзор

- Невропатия тонких волокон
- Предикторы восстановления после инсульта



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Антигипоксанта с комплексным нейротропным и метаболическим действием для терапии различных заболеваний нервной системы, а также патологий периферических артерий и вен

- Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция, черепно-мозговая травма)
- Периферические сосудистые (артериальные и венозные) нарушения и их последствия
- Диабетическая полинейропатия
- Заживление ран (язвы различной этиологии, ожоги, трофические нарушения)

Сокращенная информация по применению препарата Актовегин®

Торговое название препарата: Актовегин®. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида 0,9%; в растворе декстрозы), раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой. **Показания к применению.** Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т.ч. ишемический инсульт, черепно-мозговая травма; только для таблеток: деменция). Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); диабетическая полинейропатия (для всех, кроме инфузий в р-ре декстрозы). Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам. Только для раствора для инъекций и инфузий: декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **С осторожностью.** Только для таблеток: сердечная недостаточность II и III степени, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация; беременность, период лактации. Только для раствора для инъекций и для инфузий: гиперхлоремия, гипернатриемия; дополнительно только для раствора для инфузий в р-ре декстрозы: сахарный диабет. **Способ применения и дозы. Р-р для инфузий:** в/в или в/а по 250-500 мл (1000-2000 мг) в сутки. **Р-р для инъекций:** в/а, в/в (в т.ч. и в виде инфузии) от 5 до 50 мл (200-2000 мг) в сутки, в/м по 5 мл (200 мг) в сутки. Для инфузий и инъекций: скорость введения около 2 мл/мин. Дозировка и длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Таблетки:** внутрь по 1-3 таб. 3 раза в день. Дозировка и длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Полная информация о способах применения и дозах, используемых при различных заболеваниях и состояниях, содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Побочное действие.** Аллергические реакции вплоть до анафилактического шока. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.**

Информация для специалистов здравоохранения.

Дата выхода рекламы: апрель 2017.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.

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

www.actovegin.ru

www.takeda.com.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Пронин И.Н. — д.м.н., проф., акад. РАН, ФГАУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

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

Том 11 № 1 2017
www.annaly-nevrologii.com

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

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

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

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

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства

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

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

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

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

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

Журнал рецензируемый, выходит 4 раза в год, тираж до 4 100 экз.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

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

На 1-й с. обложки: рис. 2А, В из статьи Чететкина А.О. и др. (с. 51)

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Il'iaroshkin S.N. — Prof., D.Sci (Med.), Corr. Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

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

EXECUTIVE EDITOR

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

Mukhina I.V. — Prof., D.Sci (Biol.), Nizhniy Novgorod State Medical Academy (Nizhniy Novgorod, Russia)

Pronin I.N. — Prof., D.Sci (Med.), Memb. of RAS, Scientific Research Neurosurgery Institute named after N.N. Burdenko (Moscow, Russia)

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

Růžicka E. — Prof., MD DSc., Charles University in Prague (Prague, Czech Republic)

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

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

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

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

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

Zelman V.L. — Prof., D.Sci (Med.), For. Memb. of RAS, Los Angeles Country USC Medical Center (Los-Angeles, USA)

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Том 11 № 1 2017
www.annaly-nevrologii.com

FOUNDERS: FEDERAL STATE FUNDED RESEARCH INSTITUTION "SCIENTIFIC CENTER OF NEUROLOGY" (FSFRI SCN) AND CJSC "RKI SOVERO PRESS".

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

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

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

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Enforcement of Legislation in the Sphere of Mass Communications and Protection of Cultural Heritage (February 16, 2007).

Certificate of registration of the journal # FS77-27224.

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

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

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

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

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

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

Subscription is available at the editorial office and on the website. Subscription indices are available in the "Press of Russia" catalogue: 11878 (for one year), 29662 (for six months).

On the front cover: fig. 2A, B from the article Chechetkin A.O. et al. (p. 51)

Журналу 10 лет!



Уважаемые коллеги, друзья!

Вот и пришло время подвести итоги 10-летия активной творческой жизни журнала «Анналы клинической и экспериментальной неврологии», впервые вышедшего в свет в феврале 2007 г.

С самого начала журнал был задуман нами как междисциплинарное издание, перед которым поставлена по-настоящему амбициозная задача — обеспечить интеграцию знаний в области клинических специальностей (неврологии, нейрохирургии, нейрореабилитологии), объектом которых является нервная система, с достижениями различных фундаментальных дисциплин (нейрофизиологии, молекулярной биологии, генетики, иммунологии, биохимии и др.). Такая интеграция

в полной мере отражает логику развития нейронаук в ведущих странах мира и соответствует многопрофильному характеру деятельности учредителя журнала — Научного центра неврологии. Поставленная задача активно решается, о чем свидетельствует успех соответствующих рубрик («Технологии», «Экспериментальная неврология» и др.) и постоянное расширение географии наших авторов, работающих в самых разных областях нейронаук в России, странах ближнего и дальнего зарубежья.

По отзывам наших коллег, представителей академической и университетской науки, работников высшего медицинского образования, практических врачей, аспирантов и ординаторов, журнал занимает уникальную «нишу» в ряду отечественных медицинских изданий и чрезвычайно востребован с позиций трансляционной неврологии. Представленные на страницах журнала материалы ориентированы на достижение основной цели Национальной технологической инициативы и ее ключевого сегмента «Нейронета» — ускоренного внедрения результатов фундаментальных исследований в клиническую практику. В числе наших приоритетов остается освещение развития наукоемких технологий, а также вопросов совершенствования специализированной неврологической помощи и улучшения качества жизни пациентов с заболеваниями нервной системы.

Журнал открыт для дискуссий и широкого обмена мнениями по любым теоретическим и прикладным вопросам, касающимся функционирования нервной системы в норме и при патологии. Мы благодарны нашим постоянным авторам, издателю «Соверо пресс» и всегда готовы предоставить страницы журнала для новых имен и ярких идей.

*Главный редактор журнала «Анналы клинической
и экспериментальной неврологии»,
директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», академик РАН*
М.А. ПИРАДОВ



***Глубокоуважаемый
и дорогой Михаил Александрович!***

***Глубокоуважаемые и дорогие
друзья, коллеги!***

Редакционная коллегия и редакционный совет Журнала неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова от всей души поздравляют вас с 10-летним юбилеем журнала «Анналы клинической и экспериментальной неврологии»!

Все эти годы мы с большой симпатией наблюдали за становлением и ростом научного авторитета журнала, его уверенным вхождением в число ведущих российских научных изданий, определяющих стратегию и тенденции поступательного развития современной медицины. Уникальной особенностью «Анналов клинической и экспериментальной неврологии» является его междисциплинарность, органичное сочетание глубоких материалов по клинической неврологии с последними достижениями в области фундаментальных и экспериментальных нейронаук. На страницах журнала публикуются статьи по фундаментальным и прикладным исследованиям, аналитические обзоры по различным аспектам нейронаук, информация о новейших технологиях и методах лечения в области клинической неврологии и нейрохирургии. Журнал охотно предоставляет свои страницы широкому кругу авторов нашей страны, ближнего и дальнего зарубежья, оставаясь при этом чрезвычайно требовательным к уровню публикаций и поддерживая высочайшие стандарты доказательности, технологичности и клинического подхода. Значительно укрепился качественный состав редакционной коллегии, ставшей в последние годы по-настоящему интернациональной, что является залогом дальнейшего успешного продвижения «Анналов клинической и экспериментальной неврологии» в мировую научную среду.

От лица старейшего неврологического журнала нашей страны я искренне желаю «Анналам клинической и экспериментальной неврологии» во главе с главным редактором, академиком РАН М.А. Пирадовым роста читательской аудитории, постоянного движения вперед, новых творческих находок и неизменно полного редакционного портфеля!

*Главный редактор «Журнала неврологии и психиатрии
имени С.С. Корсакова», академик РАН
Е.И. ГУСЕВ*



Дорогие коллеги!

Искренне хочу поздравить руководство, членов редколлегии, редакционного совета, издателя «Соверо пресс» и читателей журнала «Анналы клинической и экспериментальной неврологии» с первым настоящим юбилеем! На протяжении 10 лет журнал продолжает развиваться, обретая свое уникальное место в кругу других профильных научных медицинских изданий нашей страны.

Как и прежде, его отличают узнаваемый «стильный» внешний облик и добротное внутреннее наполнение.

Отрадно видеть положительную динамику импакт-фактора и других библиометрических показателей, отражающих качество статей, растущую читательскую активность и повышение влияния «Анналов» в современном научном мире. Другие положительные тенденции — появление новых рубрик («История неврологии», «Клиническая практика»), увеличение числа статей по молекулярной и клеточной нейробиологии (эти области являются сегодня лидирующими в фундаментальных нейронауках), расширение географии авторов, особенно за два последних года.

Желаю вам дальнейших успехов и всегда попутного ветра! Надеюсь и уверен в том, что журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии» уже в ближайшее время будет включен в основные международные базы научного цитирования (Scopus, Web of Science, Pubmed).

*Автор и читатель журнала «Анналы клинической
и фундаментальной неврологии», главный редактор
«Неврологического журнала», академик РАН
Н.Н. ЯХНО*

В номере:

Оригинальные статьи

Клиническая неврология

- Персонализация подходов к реперфузионной терапии ишемического инсульта 7
М.А. Домашенко, М.Ю. Максимова, М.Э. Гафарова, М.М. Танащян, К.В. Антонова, М.А. Пирадов
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия; ГБУЗ ГКБ 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ, Москва, Россия

- Поведенческие нарушения при болезни Паркинсона на фоне дофаминергической терапии 14
А.В. Никитина, Н.В. Федорова
ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования МЗ РФ, Москва, Россия

- Прогнозирование исхода острого периода ишемического инсульта: роль маркеров апоптоза 21
С.П. Сергеева, А.А. Савин, В.В. Архипов, М.М. Гуляев, И.Д. Бреславич, П.Ф. Литвицкий
ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия;
ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, Москва, Россия

- Внутрибольничный инсульт у пациентов кардиохирургического профиля 28
П.А. Филимонова, Л.И. Волкова, А.М. Алашеев, Е.А. Гричук
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург, Россия;
ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Россия

Экспериментальная неврология

- Активация лактатных рецепторов GPR81 стимулирует митохондриальный биогенез в клетках эндотелия 34
церебральных микрососудов
Е.Д. Хилажева, Н.В. Писарева, А.В. Моргун, Е.Б. Бойцова, Т.Е. Таранушенко, О.В. Фролова, А.Б. Салмина
Научно-исследовательский институт молекулярной медицины и патофизиологии Красноярского государственного медицинского университета
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

- Иммуноцитохимические и морфометрические изменения астроглии в перифокальной зоне 40
моделируемого инфаркта мозга
Д.Н. Воронков, О.В. Сальникова, Р.М. Худерков
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Технологии

- Новые подходы к оценке признаков нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях 47
А.О. Четкин, Л.Д. Друина, А.Н. Евдокименко, Т.С. Гулевская, С.И. Скрылев, М.М. Танащян
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

- Количественные сонографические характеристики периферических нервов у здоровых людей 55
Е.С. Наумова, С.С. Никитин, Д.С. Дружинин
РОО «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», Москва, Россия; Клиника «Практическая неврология», Москва, Россия;
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Россия

Клинический разбор

- Болезненная невропатия тройничного нерва, обусловленная опоясывающим герпесом 62
М.А. Пирадов, М.Ю. Максимова, Н.А. Синева
ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, Москва, Россия

- Атипичные клинические случаи церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными 68
инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ)
А.А. Мороз, Н.Ю. Абрамцева, Е.О. Иванова, Р.Н. Коновалов, С.Л. Тимербаева, С.Н. Иллариошкин
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Научный обзор

- Невропатия тонких волокон 73
Н.А. Супонева, Н.В. Белова, Н.И. Зайцева, Д.Г. Юсупова, Д.Ю. Лагода, О.С. Корепина, М.А. Пирадов
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

- Прогностические факторы восстановления нарушенных в результате ишемического инсульта 80
двигательных функций
Ю.Д. Бархатов, А.С. Кадыков
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Table of Contents:

Original articles

Clinical neurology

Personification of the approaches to reperfusion therapy of ischemic stroke <i>Maksim A. Domashenko, Marina Yu. Maksimova, Marina E. Gafarova, Marine M. Tanashyan, Kseniya V. Antonova, Mikhail A. Piradov</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia; S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia; L.A. Vorokhobov City Clinical Hospital no. 67, Moscow, Russia</i>	7
Behavioral disturbances in Parkinson's disease patients receiving dopaminergic therapy <i>Anna V. Nikitina, Natalya V. Fedorova</i> <i>Russian Medical Academy of Postgraduate Continuing Education, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia</i>	14
Prediction of the outcome of the acute phase of ischemic stroke: the role of apoptotic markers <i>Svetlana P. Sergeeva, Aleksey A. Savin, Vladimir V. Arkhipov, Maksim M. Gul'yaev, Ilya D. Breslavich, Petr F. Litvitskii</i> <i>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia</i> <i>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia</i>	21
In-hospital stroke in patients after cardiovascular surgery <i>Polina A. Filimonova, Larisa I. Volkova, Andrey M. Alashev, Elena A. Grichuk</i> <i>Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia; Regional Clinical Hospital no. 1, Yekaterinburg, Russia</i>	28

Experimental neurology

Activation of GPR81 lactate receptors stimulates mitochondrial biogenesis in cerebral microvessel endothelial cells <i>Elena D. Khilazheva, Natalya V. Pisareva, Andrey V. Morgun, Elizaveta B. Boitsova, Tatyana E. Taranushenko, Olga V. Frolova, Alla B. Salmina</i> <i>Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, V.F. Voyno-Yasenetskii Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia</i>	34
Immunocytochemical and morphometric changes in astroglial cells in the perifocal zone of the cerebral infarction model <i>Dmitriy N. Voronkov, Olga V. Sal'nikova, Rudolf M. Khudoerkov</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	40

Technologies

Novel approaches to assessing the signs of atherosclerotic plaque instability in the carotid arteries <i>Andrey O. Chechetkin, Lyudmila D. Druina, Anna N. Evdokimenko, Tatyana S. Gulevskaya, Sergey I. Skrylev, Marine M. Tanashyan</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	47
Quantitative sonographic parameters of the peripheral nerves in healthy individuals <i>Evgeniya S. Naumova, Sergey S. Nikitin, Dmitriy S. Druzhinin</i> <i>Regional public organization "Association for Neuromuscular Diseases", Moscow, Russia</i> <i>Clinics "Practical Neurology", Moscow, Russia; Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia</i>	55

Clinical analysis

Trigeminal neuralgia associated with herpes zoster <i>Mikhail A. Piradov, Marina Yu. Maksimova, Nina A. Sineva</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia; A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia</i>	62
Atypical clinical cases of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) <i>Moroz A.A., Abramychева N.Yu., Ivanova E.O., Konovalov R.N., Timerbaeva S.L., Illarionov S.N.</i> <i>Research Center of neurology, Moscow, Russia</i>	68

Reviews

Small fiber neuropathy <i>Natalya A. Suponeva, Natalya V. Belova, Natalya I. Zaitseva, Dzhamilya G. Yusupova, Dmitriy Yu. Lagoda, Olga S. Korepina, Mikhail A. Piradov</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia</i>	73
Prognostic factors for recovery of motor function following ischemic stroke <i>Yuriy D. Barkhatov, Albert S. Kadykov</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	80

Персонификация подходов к реперфузионной терапии ишемического инсульта

М.А. Домашенко², М.Ю. Максимова¹, М.Э. Гафарова³, М.М. Танащян¹, К.В. Антонова¹, М.А. Пирадов¹

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

²ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия;

³ГБУЗ ГКБ 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ, Москва, Россия

Введение. Системный тромболитический рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (rtPA) является «золотым стандартом» реперфузионной терапии у тщательно отобранных пациентов с ишемическим инсультом в первые 4,5 ч с момента развития симптомов заболевания.

Цель исследования — оценка клинических (выраженность неврологической симптоматики при поступлении) и лабораторных (показатели общего анализа крови) факторов, влияющих на прогноз заболевания после проведения системного тромболитического.

Материалы и методы. Проспективно наблюдались 70 пациентов (48 мужчин и 22 женщины) в возрасте 61 [54; 69] лет с ишемическим инсультом, которым был проведен системный тромболитический rtPA в дозе 0,9 мг/кг. Забор крови для общего анализа (с подсчетом нейтрофилов и лимфоцитов) проводился до выполнения тромболитической терапии. Выраженность неврологических нарушений оценивалась с помощью шкалы инсульта Национальных институтов здоровья (NIH). Функциональный прогноз оценивали через 3 мес после инсульта по модифицированной шкале Рэнкина (mRS). Для выявления маркеров неблагоприятного прогноза острого периода инсульта (оценка по шкале mRS 3 балла и более) проведен ROC-анализ с определением чувствительности и специфичности.

Результаты. Выраженность неврологической симптоматики по шкале NIH при поступлении у пациентов составила 15 [11; 17] баллов. Время с момента развития неврологической симптоматики до поступления пациентов в стационар составило 138 [117; 170] мин, с момента поступления до начала системного тромболитического («от двери до иглы») — 40 [30; 55] мин.

На основании ROC-анализа при оценке по шкале NIH при поступлении 12 баллов и более (чувствительность — 94%, специфичность — 57%), количестве нейтрофилов более $7,8 \cdot 10^9/\text{л}$ (чувствительность — 45,5%, специфичность — 90,6%), лимфоцитов — менее $1,8 \cdot 10^9/\text{л}$ (чувствительность — 81,8%, специфичность — 59,4%) можно прогнозировать неблагоприятный функциональный исход после системного тромболитического.

Заключение. Персонифицированный подход к проведению системного тромболитического может помочь прогнозировать его эффективность и способствовать разработке адекватных подходов к ведению пациентов. Пациенты с потенциально неблагоприятным прогнозом при системном тромболитическом могут быть целевой группой для выполнения механических методов реперфузии (тромбэкстракции).

Ключевые слова: инсульт, системный тромболитический, предикторы.

Personification of the approaches to reperfusion therapy of ischemic stroke

Maksim A. Domashenko², Marina Yu. Maksimova¹, Marina E. Gafarova³, Marine M. Tanashyan¹, Kseniya V. Antonova¹, Mikhail A. Piradov¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³L.A. Vorokhobov City Clinical Hospital no. 67, Moscow, Russia

Introduction. Systemic thrombolytic therapy using recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) is the “gold standard” of reperfusion therapy in certain patients with ischemic stroke during the first 4.5 h after stroke onset.

Objective. To assess the clinical (severity of neurological symptoms) and laboratory (complete blood cell count test) factors that affect the disease prognosis after systemic thrombolytic therapy.

Materials and methods. Seventy patients (48 males and 22 females) aged 61 [54; 69] years with ischemic stroke who received systemic thrombolytic therapy with rtPA at a dose of 0.9 mg/kg were prospectively studied. Blood for the complete blood count test including neutrophil and lymphocyte counts was sampled before the thrombolytic therapy. The severity of neurological impairment was assessed using the NIH Stroke Scale. The functional prognosis was assessed 3 months after stroke using the modified Rankin scale (mRS). Markers for the unfavorable prognosis of the acute phase of ischemic stroke (mRS score ≥ 3) were revealed by ROC analysis involving sensitivity and specificity determination.

Results. Severity of neurological symptoms assessed using the NIH scale at admission was 15 [11; 17] points. Time between the manifestation of neurological symptoms and admission to the hospital was 138 [117; 170] min; between admission and initiation of systemic thrombolytic therapy (the door-to-needle time), 40 [30; 55] min.

An unfavourable functional outcome of systemic thrombolytic therapy can be predicted according to the results of ROC analysis: the NIH score upon admission being 12 or higher (sensitivity, 94%; specificity, 57%); neutrophil count, $> 7.8 \cdot 10^9/\text{L}$ (sensitivity, 45.5%; specificity, 90.6%); lymphocyte count, $< 1.8 \cdot 10^9/\text{L}$ (sensitivity, 81.8%; specificity, 59.4%).

Conclusions. *The customized approach to systemic thrombolytic therapy can help predict its effectiveness and contribute to elaboration of adequate approaches to patient management. Patients with a potentially unfavourable prognosis for systemic thrombolysis can be the target group for using mechanical reperfusion techniques such as thrombus extraction.*

Keywords: *stroke, systemic thrombolysis, predictors.*

Несмотря на многообразие подходов, применяемых в лечении пациентов с ишемическим инсультом (ИИ), только пять положений имеют высокий класс (I) и уровень доказательности (A) в отношении влияния на прогноз заболевания: неотложная госпитализация больных с подозрением на инсульт в стационары с отделениями для лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК); назначение препаратов ацетилсалициловой кислоты в первые 48 ч с момента появления первых симптомов заболевания; проведение системного тромболизиса рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (rtPA) тщательно отобранным пациентам в первые 4,5 ч ИИ; выполнение механической экстракции тромба с помощью стентов ретриверов в первые 6 ч инсульта пациентам с подтвержденной окклюзией внутренней сонной артерии (ВСА) или проксимальных отделов (сегмент М1) средней мозговой артерии (СМА); декомпрессивная гемикраниэктомия для лечения отека головного мозга при окклюзии основного ствола СМА в течение первых 48 ч ИИ.

«Золотым стандартом» реперфузионной терапии остается системный тромболизис. Так, в случае рассмотрения возможности выполнения эндоваскулярных реперфузионных методов лечения у пациентов, соответствующим критериям проведения системного тромболизиса, необходимо выполнение именно его, согласно обновленным в 2015 г. Североамериканским рекомендациям по лечению острого инсульта [1].

Впервые в России системный тромболизис с использованием rtPA был внедрен в клинику НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта РГМУ им. Н.И. Пирогова на базе Городской клинической больницы № 31 в 2005–2006 гг. [2], с 2008 г. он применяется в Научном центре неврологии [3–5]. Метод системного тромболизиса был одобрен Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития как новая медицинская технология (разрешение на применение новой медицинской технологии ФС № 2008/169 от 01.08.2008). С 2008 г. тромболизис является неотъемлемой составляющей оказания медицинской помощи больным с инсультом в условиях первичных сосудистых отделений и региональных сосудистых центров, созданных в рамках реализации комплекса мероприятий по снижению смертности от сосудистых заболеваний [6, 7].

Порядок проведения тромболитической терапии регламентирован Приказом МЗ РФ «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с ОНМК» № 389н от 06.07.2009 (в редакции Приказов МЗСР РФ № 44н от 02.02.2010 и № 357н от 27.04.2011), приказом МЗ РФ № 928н от 15.11.2012 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения». В 2014 г. Всероссийским обществом неврологов одобрены отечественные Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте (www.neurologia.info).

Появление устройств для тромбэктомии нового поколения (Solitaire), а также совершенствование протоколов эндоваскулярных вмешательств привело к пересмотру тактики лечения пациентов с ИИ, обусловленному окклюзией проксимальной части интракраниальных артерий. В первой половине 2015 г. опубликованы результаты 5 контролируемых исследований, доказавших эффективность и безопасность комбинации системного тромболизиса rtPA с последующим эндоваскулярным вмешательством (прежде всего, механической тромбэкстракцией/тромбэктомией).

Учитывая положительные результаты вышеупомянутых исследований, в 2015 г. были обновлены рекомендации АНА-ASA по лечению пациентов в остром периоде инсульта. Так, тщательно отобранным больным с ИИ в течение первых 4,5 ч на фоне выполненного системного тромболизиса с подтвержденной окклюзией ВСА или сегмента М1 СМА рекомендовано выполнение механической тромбэкстракции с помощью стентов ретриверов (Класс I, уровень доказательности A). Показаниями к механической тромбэктомии являются: функциональная независимость пациента (0–1 балл по модифицированной шкале Рэнкина (mRS)) до инсульта; возраст старше 18 лет; оценка 6 и более баллов по шкале инсульта Национальных институтов здоровья США (NIH), 6 и более баллов по шкале ASPECTS (распространенность ишемии мозга по данным КТ); техническая возможность пункции артерий в первые 6 ч с момента инсульта (Класс I, уровень доказательности A).

Выполнение механической тромбэктомии с помощью стентов ретриверов пациентам, которым противопоказан системный тромболизис (пациенты с инсультом в анамнезе, больные, принимающие оральные антикоагулянты и др.), также возможно в течение первых 6 ч (Класс IIa, уровень доказательности C). Обсуждаемо применение эндоваскулярных вмешательств у тщательно отобранных пациентов с ИИ в течение первых 6 ч, выходящих за пределы вышеуказанных показаний (Класс IIb): при окклюзии артерий более мелкого диаметра (сегменты М2, М3 СМА, передней или задней мозговой артерии) (уровень доказательности C), ИИ на фоне окклюзии ВСА или сегмента М1 СМА у пациентов с уровнем функциональной независимости до инсульта более 1 балла по шкале mRS, а также оценкой по шкалам инсульта NIHSS и ASPECTS менее 6 (уровень доказательности B).

Следует подчеркнуть, что в любой клинической ситуации у пациентов, соответствующей критериям проведения системного тромболизиса, необходимо выполнение именно его, даже в том случае, если в последующем планируется выполнение эндоваскулярных методов лечения (Класс I, уровень доказательности A) [1].

Залогом успеха и безопасности реперфузионной терапии является тщательное соблюдение протокола ее проведения. Вместе с тем, как и в отношении любого метода лечения, возможно выделение прогностически благоприятных факторов и, наоборот, предикторов неэффективности и повышенного риска осложнений.

Цель настоящего исследования — оценка клинических (выраженность неврологической симптоматики при поступлении) и лабораторных (показатели общего анализа крови) факторов, влияющих на прогноз после системного тромболизиса.

Материалы и методы

Проспективно наблюдались 70 пациентов (48 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 32 до 76 лет (средний возраст — 61 [54; 69] лет) с ИИ, которым в соответствии с отечественными и международными рекомендациями был проведен системный тромболизис tPA в дозе 0,9 мг/кг.

Всем пациентам после тромболизиса проводились: базисная терапия (гемодилюция, гипогликемическая терапия, гипотензивная терапия); антиагрегантная терапия препаратами ацетилсалициловой кислоты спустя 24 ч с момента развития симптоматики; антикоагулянтная терапия гепаринами низкого молекулярного веса (пациентам с выраженными двигательными нарушениями спустя 48 ч от начала ИИ для профилактики венозных тромбозомболических осложнений) и пероральными антикоагулянтами (пациентам с кардиогенным эмболическим инсультом спустя 7–14 сут); нейрометаболическая терапия; гиполипидемическая терапия (статины), ранняя реабилитация.

Всем включенным в исследование пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) на магнитно-резонансном томографе Magnetom Symphony (Siemens, Германия) с величиной индукции магнитного поля 1,5 Тесла. Исследование проводилось в коронарной, сагиттальной и аксиальной плоскостях в стандартных режимах (T1-, T2-взвешенных изображений (T1-ВИ, T2-ВИ), T2-FLAIR, T2*-взвешенных изображений (T2*-ВИ)), также всем пациентам выполнялась диффузионно-взвешенная МРТ (ДВ-МРТ). Изображения, полученные в вышеуказанных режимах исследования, обрабатывались с помощью программы для работы с медицинскими изображениями eFilm Workstation. Нейровизуализационное исследование выполнялось до проведения системного тромболизиса, а также через 24 ч после его окончания.

Выраженность неврологических нарушений оценивалась с помощью шкалы инсульта NIH. Функциональный прогноз оценивали через 3 мес после инсульта по шкале mRS. Благоприятным исходом инсульта считали достижение оценки 2 и менее баллов по данной шкале, неблагоприятным — 3 и более.

Общий анализ крови с определением уровня гемоглобина, содержания эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, определением скорости оседания эритроцитов — СОЭ (с помощью гематологического анализатора MEK-7222; NIHON KOHDEN, Япония; с использованием пробирки с КЗ-этилендиаминтетрауксусной кислотой).

Для выявления маркеров неблагоприятного прогноза острого периода инсульта (оценка по шкале mRS 3 балла и более) проводили расчет отношения шансов (для бинарных показателей) и ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) по методу De Long, 2014 (для количественных показателей). Площадь под ROC-кривой AUC (Area Under Curve) колеблется в пределах от 0,5 (при неинформативности теста) до 1 (при высокой точности теста). Также определяли сле-

дующие показатели: чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного результата и прогностическую ценность отрицательного результата. При построении ROC-кривой вычислялась оптимальная пороговая величина показателя (сочетание максимальных значений чувствительности и специфичности). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследуемой группе в 29 случаях (41%) был диагностирован атеротромботический инсульт, в 33 (47%) — кардиогенный эмболический инсульт, лакунарный инсульт — у 3 (4%) больных и у 5 (7%) больных — инсульт вследствие коагулопатии.

Выраженность неврологической симптоматики по шкале NIH при поступлении у пациентов составила от 7 до 25 баллов, в среднем — 15 [11; 17] баллов. Инсульт легкой степени тяжести (при оценке по NIH — менее 7 баллов) наблюдался у 5 пациентов (7%); средней степени тяжести (по NIH — 7–13 баллов) — у 21 (30%) больных; тяжелой степени (по NIH 14 и более баллов) — у 44 (63%) пациентов.

Время с момента развития неврологической симптоматики до поступления пациентов в стационар колебалось от 40 и до 245 мин (в среднем — 138 [117; 170] мин), с момента поступления пациентов до начала системного тромболизиса («от двери до иглы») составило от 15 до 90 мин (в среднем 40 [30; 55] мин). Временной интервал между началом инсульта и началом тромболизиса составил 60–270 мин (в среднем 180 [150; 210] мин).

Благоприятный функциональный прогноз (оценка по mRS 2 и менее балла через 3 мес после инсульта) наблюдался у 42 пациентов (60%), летальный исход — у 5 пациентов (7,1%).

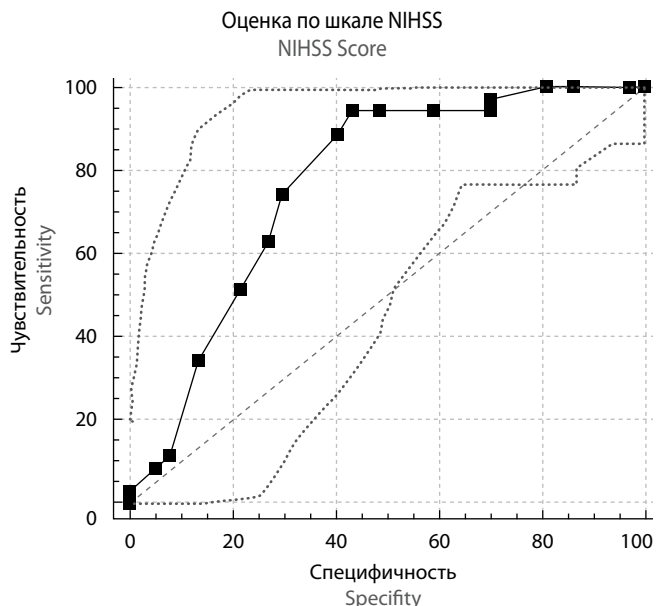


Рис. 1. ROC-кривая неблагоприятного исхода при оценке по шкале инсульта NIH

Fig. 1. The ROC curve of the unfavorable outcome in assessment using the NIH Stroke Scale

Таблица 1. ROC-анализ неблагоприятного прогноза ИИ при оценке показателей общего анализа крови

Показатель	Площадь под кривой	95% ДИ	p	Чувствительность, %	Специфичность, %
Нейтрофилы >7,8 × 10 ⁹ /л	0,71±0,07	0,57–0,83	0,003	45,5	90,6
Лимфоциты <1,8 × 10 ⁹ /л	0,68±0,08	0,53–0,79	0,02	81,8	59,4

На основании проведенного ROC-анализа (рис. 1) площадь под кривой для оценки по шкале NIH перед выполнением системного тромболизиса составила 0,766±0,058 (95% ДИ 0,65–0,86; p<0,001). Пороговым уровнем общего балла по шкале NIH для прогноза неблагоприятного функционального исхода (оценка по шкале mRS 3 и более балла через 90 дней после ИИ) в случае проведения системного тромболизиса явились значения более 12 баллов (чувствительность – 94%, специфичность – 57%).

Результаты оценки прогностической значимости показателей общего анализа крови – количественного содержания нейтрофилов и лимфоцитов – у пациентов с ИИ, которым выполнялся системный тромболизис, представлены в табл. 1. Проведенный ROC-анализ результатов тромболитической терапии 70 пациентов с ИИ продемонстрировал, что повышенное содержание нейтрофилов и/или пониженное содержание лимфоцитов в периферической крови пациентов перед проведением системного тромболизиса является предиктором неблагоприятного функционального прогноза ИИ (оценка по шкале mRS 3 и более баллов спустя 90 сут после инсульта).

Среди обследованных пациентов отмечено существенное различие значений глюкозы плазмы перед проведением системного тромболизиса. Так, гликемия при поступлении в группу пациентов с сахарным диабетом 2 типа составила 9,1±2,4 ммоль/л, в группе без СД – 5,8±0,6 ммоль/л. Гликированный гемоглобин у больных с сахарным диабетом 2 типа был повышен до 8,0±1,29% при длительности заболевания от 1 до 7 лет. Введение rtPA пациентам с сахарным диабетом не привело к клиническому улучшению в 40% случаев, тогда как у больных без СД – в 17% случаев.

Обсуждение

Ключевым фактором, определяющим эффективность системного тромболизиса (помимо проведения его в рамках существующих протоколов), является временной фактор [8–10]. Более раннее начало тромболизиса обуславливает большую его эффективность и безопасность [8]. Как и в отношении системного тромболизиса, временной фактор является определяющим для достижения благоприятного функционального исхода и при эндоваскулярных вмешательствах с целью реперфузии. Так, согласно рекомендациям АНА-ASA, целью эндоваскулярного лечения должно являться максимально быстрое достижение уровня реперфузии TICI 2b/3 (в течение 6 ч от развития ИИ) (Класс I, уровень доказательности А). В случае необходимости возможно дополнительное внутриартериальное введение фибринолитиков (Класс IIb, уровень доказательности В). Эффективность механической тромбэктомии, выполненной позже 6 ч ИИ, является неопределенной (Класс II, уровень доказательности С).

Выраженность неврологической симптоматики является также неоспоримым фактором эффективности и безопасности системного тромболизиса. Вероятность достижения положительного эффекта системного тромболизиса выше у пациентов с оценкой по шкале NIHSS до 10 баллов и от 16 до 21 балла. Вместе с тем большая выраженность неврологической симптоматики не исключает проведения тромболизиса [8], хотя и сопряжена с риском неблагоприятного прогноза.

Как было упомянуто выше, оценка по шкале инсульта NIH (более 6 баллов) является одним из ключевых критериев для определения показаний к эндоваскулярным методам реперфузии. Вместе с тем, учитывая полученные нами данные (см. рис. 1), можно расценивать оценку по шкале NIH именно в 12 баллов как ключевую в отборе пациентов для эндоваскулярного лечения, поскольку выраженность неврологической симптоматики в 11 баллов и менее по шкале инсульта NIH ассоциируется с благоприятным функциональным прогнозом при проведении системного тромболизиса.

Традиционно возраст пациентов рассматривают как предиктор эффективности и безопасности тромболизиса. Системный тромболизис эффективнее у пациентов моложе 75 лет, однако более старший возраст также не является ограничением к его проведению [8, 10, 11], но требует более тщательного взвешивания потенциальных рисков. Так, пожилой возраст является одним из ключевых факторов риска развития симптомного геморрагического компонента при тромболизисе [12, 13].

Относительно дискуссионными остаются вопросы, касающиеся объема и характера тромба и эффективности тромболизиса. Протяженные, сложные по составу тромбы в интракраниальных артериях менее подвержены реканализации [14] при внутривенном использовании rtPA. Действительно, вероятность успешного восстановления кровотока в окклюзированном сегменте M2 СМА (по мнению разных авторов варьирует от 30,8% [15] до 77% [16]) существенно выше, чем реканализация ВСА, где данный показатель при системном тромболизисе составляет от 4% [15] до 35% [16].

Тромбы в интракраниальном отделе ВСА или проксимальном (M1) сегменте СМА более 8 мм сводят вероятность восстановления кровотока на фоне системного введения rtPA к нулю, однако при протяженности тромба 2 мм и менее шансы успешной реканализации превышают 90% [17]. Учитывая это, больные с ИИ, обусловленным окклюзией проксимальной части интракраниальных артерий крупными, плохо растворимыми тромбами/эмболами при внутривенном фибринолитическом воздействии, являются основной группой пациентов, у которых

комбинация системного тромболизиса и эндоваскулярных вмешательств потенциально более эффективна, чем системный фибринолиз.

В отношении структуры тромба следует отметить, что свежие «красные» тромбы, состоящие из сетей фибрина, более чувствительны к воздействию тромболитиков, что подтверждается быстрым лизисом «венозных» тромбов по сравнению с «артериальными», где преобладают морфологически «белые» тромбы; в то же время при большом содержании фибриногена и липидов тромбы более устойчивы к лизису [18, 19]. Однако на сегодняшний день не существует ультразвуковых и нейровизуализационных способов быстрой прижизненной диагностики состава тромба, вызвавшего окклюзию интракраниальных артерий. Вместе с тем в мире начаты работы по клинко-нейровизуализационным и клинко-лабораторным сопоставлениям у пациентов после системного тромболизиса с морфологическим исследованием тромбов, не лизировавшихся при внутривенном введении тРА, полученных после эндоваскулярной тромбэктомии или посмертно.

Нарушения углеводного обмена имеют принципиальное значение для применения тромболизиса. Гипогликемия менее 2,7 ммоль/л и гипергликемия более 22,0 ммоль/л являются противопоказанием для системного тромболизиса [20]. Гипергликемия ассоциируется с высокой частотой развития геморрагической трансформации, недостаточной реканализацией, а также тяжелым клиническим исходом [13, 21, 22]. Гипергликемия более 7 ммоль/л является предиктором неэффективности системного тромболизиса [23]. Вероятность развития симптомного геморрагического компонента увеличивается при уровне глюкозы крови более 16,7 ммоль/л [24]. Метаанализ 55 клинических исследований подтвердил линейную взаимосвязь между высоким уровнем глюкозы и развитием симптомной гематомы мозга после системного тромболизиса [25].

Список литературы

1. Powers W.J., Derdeyn C.P., Biller J. et al. 2015 AHA/ASA focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment. A Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2015; 46(10): 3020–35. PMID: 26123479 Doi: 10.1161/STR.0000000000000074.
2. Скворцова В.И., Голухов Г.Н., Губский Л.В. и др. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006; 106 (12): 24–31.
3. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Лоскутников М.А. и др. Системный медикаментозный тромболизис в остром периоде ишемического инсульта. Анналы клинической и экспериментальной неврологии, 2008; 2: 5–12.
4. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Лоскутников М.А. и др. Механизмы реперфузии при внутривенной тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; 4: 53–58.
5. Пирадов М.А., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Реперфузионные методы лечения ишемического инсульта. В кн.: Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии. В 3-х т. Под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танашиян. М.: «АТМО», 2015; 2: 9–45.
6. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Лелюк В.Г. и др. Становление системы оказания медицинской помощи больным с церебральным инсультом в Российской Федерации. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями». Ярославль, 2011: 13–33.
7. Шамалов Н.А. Проблемы и перспективы реперфузионной терапии при ишемическом инсульте в России. Фарматека. 2015; 9: 14–19.
8. Emberson J., Lees K.R., Lyden P. et al. Effect of treatment delay, age, and

В последующих исследованиях было установлено, что и уровень HbA1c является предиктором геморрагической трансформации инфаркта мозга после терапии тРА [26], что может свидетельствовать о том, что в патогенезе геморрагической трансформации имеет значение острая гипергликемия и повреждение сосудистой стенки [27, 28]. По мнению многих исследователей, именно уровень HbA1c является более значимым предиктором в определении вероятности развития геморрагического компонента, чем однократное исследование глюкозы крови или анамнестические указания на сахарный диабет. Увеличение гликемии более 7,7 ммоль/л и HbA1c более 6,5 связано с неблагоприятным клиническим исходом и высокой летальностью после тромболизиса, особенно при значениях гликемии более 11,1 ммоль/л и HbA1c более 8 [26].

Таким образом, реперфузионная терапия является эффективной у определенной категории пациентов с ИИ. Персонализированный подход к ее проведению может помочь прогнозировать эффективность терапии и способствовать разработке адекватных подходов к ведению пациентов.

Выводы

1. Маркерами неблагоприятного функционального прогноза (3 и более балла по шкале mRS через 90 дней после ИИ) являются суммарный балл по шкале инсульта NIH более 12 баллов и повышенное содержание нейтрофилов и/или пониженное содержание лимфоцитов в периферической крови пациентов перед проведением системного тромболизиса.

2. Наличие сахарного диабета, отсутствие гликемического контроля при небольшой продолжительности заболевания обуславливают отсутствие клинического улучшения после системного тромболизиса.

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

References

1. Powers W.J., Derdeyn C.P., Biller J. et al. 2015 AHA/ASA focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment. A Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2015; 46(10):3020–35. PMID: 26123479 Doi: 10.1161/STR.0000000000000074.
2. Skvortsova V.I., Golukhov G.N., Gubskiy L.V. et al. [Systemic thrombolysis in ischemic stroke]. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2006; 106 (12): 24–31. (In Russ.)
3. Domashenko M.A., Maksimova M.Yu., Loskutnikov M.A. et al. [System thrombolysis in acute ischemic stroke]. Annals of Clinical and Experimental Neurology, 2008; 2: 5–12. (In Russ.)
4. Domashenko M.A., Maksimova M.Yu., Loskutnikov M.A. et al. [Mechanisms of reperfusion with intravenous thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke] Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psiosomatika. 2012; 4: 53–58. (In Russ.)
5. Piradov M.A., Domashenko M.A., Maksimova M.Yu. [Reperfusion treatment of ischemic stroke]. In: [XXI Century Neurology: diagnostic, treatment and research technologies. In 3 Volumes. Eds. Piradov M.A., Illarionovskiy S.N., Tanashyan M.M.]. Moscow. ATMO, 2015. 2: P. 9–45. (In Russ.)
6. Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Lelyuk V.G. et al. [Formation of the care system for stroke patients in Russian Federation] In: [Proc. of the Russ. Scient.-Pract. Conf. "Improving medical care for patients with vascular disease"] Yaroslavl, 2011: 13–33. (In Russ.)
7. Shamalov N.A. [Problems and prospects of reperfusion therapy in ischemic stroke in Russia] Farmateka. 2015; 9: 14–19. (In Russ.)
8. Emberson J., Lees K.R., Lyden P. et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet. 2014; 384(9958): 1929–35. PMID:25106063 DOI: http://dx.doi.

stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014; 384(9958): 1929–35. PMID:25106063 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60584-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60584-5).

9. Lees K., Bluhmki E., von Kummer R. et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010; 375: 1695–703. PMID: 20472172 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60491-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60491-6).

10. Sandercock P., Wardlaw J.M., Lindley R.I. et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the Third International Stroke Trial [IST-3]): a randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet* 2012;380:730]. *Lancet*. 2012; 379: 2352–63. PMID: 22632908 DOI:10.1016/S0140-6736(12)60768-5.

11. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1317–29. PMID: 18815396 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0804656>.

12. Шамалов Н.А. Оптимизация реперфузионной терапии у пациентов с ишемическим инсультом. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2012: 47 с.

13. Lansberg M.G., Thijs V.N., Bammer R. et al. Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke*, 2007; 38: 2275–8. PMID:17569874 DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.480475>.

14. Urbach H., Hartmann A., Pohl C. et al. Local intra-arterial thrombolysis in the carotid territory: does recanalization depend on the thromboembolus type? *Neuroradiology*, 2002; 44: 695–9. PMID:12185548 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-002-0762-6>.

15. Bhatia R., Hill M.D., Shobha N. et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke*. 2010; 41(10): 2254–8. PMID: 20829513 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.592535>.

16. Broderick J.P., Palesch Y.Y., Demchuk A.M. et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013; 368(10): 893–903. PMID: 23390923 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1214300>.

17. Riedel C.H., Zimmermann P., Jensen-Kondering U. et al. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke*. 2011; 42(6): 1775–7. PMID: 21474810 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.609693>.

18. Del Zoppo C.J., Poeck K., Pessin M.S. et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann. Neurol.*, 1992, 32: 78–86. PMID:1642475 DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410320113>.

19. Mori E., Yoneda Y., Tabuchi M. et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid territory stroke. *Neurology*, 1992; 42: 976–82. PMID: 1579252.

20. Adams H., Del Zoppo G., Alberts M. et al. Guidelines for the management of adults with ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38: 1655–711. PMID: 17431204 DOI:10.1161/STROKEAHA.107.181486.

21. Cucchiara B., Tanne D., Levine S.R. et al. A risk score to predict intracranial hemorrhage after recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008; 17: 331–3. PMID: 18984422 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.03.012>.

22. Saqqur M., Shuaib A., Alexandrov A.V. et al. The correlation between admission blood glucose and intravenous rt-PA-induced arterial recanalization in acute ischemic stroke: a multicentre TCD study. *Int J Stroke*. 2015; 10(7): 1087–92. PMID: 26332252 DOI: 10.1111/ijis.12517.

23. Vanacker P., Heldner M.R., Seiffge D. et al. ASTRAL-R score predicts non-recanalisation after intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Thrombosis and Haemostasis*. 2015; 113(5): 911–7. PMID: 25854290 DOI: <http://dx.doi.org/10.1160/TH14-06-0482>.

24. Demchuk A.M., Morgenstern L.B., Krieger D.W. et al. Serum glucose level, and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1999; 30(1): 34–39. PMID: 9880385 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.30.1.34>.

25. Whiteley W.N., Slot K.B., Fernandes P. et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012; 43(11): 2904–9. PMID: 22996959 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.665331>.

26. Rocco A., Heuschmann P.U., Schellinger P.D. et al. Glycosylated hemoglobin A1 predicts risk for symptomatic hemorrhage after thrombolysis for acute stroke. *Stroke*. 2013; 44(8): 2134–8. PMID: 23715962 DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.675918>.

27. Masrur S., Cox M., Bhatt D.L. et al. Association of acute and chronic hyperglycemia with acute ischemic stroke outcomes post-thrombolysis: findings from get with the guidelines-stroke. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2015; 4(10): e002193. PMID: 26408015 DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002193>.

28. Танашян М.М., Суслина З.А., Ионова В.Г. и др. Состояние функции эндотелия у больных ишемическим инсультом при различной степени атеросклеротического поражения сонных артерий. *Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева*. 2007; 29 (1): 12–16.

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60584-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60584-5).

9. Lees K., Bluhmki E., von Kummer R. et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010; 375: 1695–703. PMID: 20472172 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60491-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60491-6).

10. Sandercock P., Wardlaw J.M., Lindley R.I. et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the Third International Stroke Trial [IST-3]): a randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet* 2012;380:730]. *Lancet*. 2012; 379: 2352–63. PMID: 22632908 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60768-5.

11. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1317–29. PMID: 18815396 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0804656>.

12. Shamalov N.A. Optimizatsiya reperfuzionnoy terapii u patsientov s ishemicheskim insultom. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk. [Optimization of reperfusion therapy in patients with ischemic stroke. Author's abstract D.Sci (Med.) diss.]. Moscow; 2012: 47 p. (In Russ.)

13. Lansberg M.G., Thijs V.N., Bammer R. et al. Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke*, 2007; 38: 2275–8. PMID:17569874 DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.480475>.

14. Urbach H., Hartmann A., Pohl C. et al. Local intra-arterial thrombolysis in the carotid territory: does recanalization depend on the thromboembolus type? *Neuroradiology*, 2002; 44: 695–9. PMID:12185548 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-002-0762-6>.

15. Bhatia R., Hill M.D., Shobha N. et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke*. 2010; 41(10): 2254–8. PMID: 20829513 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.592535>.

16. Broderick J.P., Palesch Y.Y., Demchuk A.M. et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013; 368(10): 893–903. PMID: 23390923 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1214300>.

17. Riedel C.H., Zimmermann P., Jensen-Kondering U. et al. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke*. 2011; 42(6): 1775–7. PMID: 21474810 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.609693>.

18. Del Zoppo C.J., Poeck K., Pessin M.S. et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann. Neurol.*, 1992, 32: 78–86. PMID: 1642475 DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410320113>.

19. Mori E., Yoneda Y., Tabuchi M. et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid territory stroke. *Neurology*, 1992; 42: 976–82. PMID: 1579252.

20. Adams H., Del Zoppo G., Alberts M. et al. Guidelines for the management of adults with ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38: 1655–711. PMID: 17431204 DOI:10.1161/STROKEAHA.107.181486.

21. Cucchiara B., Tanne D., Levine S.R. et al. A risk score to predict intracranial hemorrhage after recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008; 17: 331–3. PMID: 18984422 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.03.012>.

22. Saqqur M., Shuaib A., Alexandrov A.V. et al. The correlation between admission blood glucose and intravenous rt-PA-induced arterial recanalization in acute ischemic stroke: a multi-centre TCD study. *Int J Stroke*. 2015; 10(7): 1087–92. PMID: 26332252 DOI: 10.1111/ijis.12517.

23. Vanacker P., Heldner M.R., Seiffge D. et al. ASTRAL-R score predicts non-recanalisation after intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Thrombosis and Haemostasis*. 2015; 113(5): 911–7. PMID: 25854290 DOI: <http://dx.doi.org/10.1160/TH14-06-0482>.

24. Demchuk A.M., Morgenstern L.B., Krieger D.W. et al. Serum glucose level, and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1999; 30(1): 34–39. PMID: 9880385 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.30.1.34>.

25. Whiteley W.N., Slot K.B., Fernandes P. et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012; 43(11): 2904–9. PMID: 22996959 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.665331>.

26. Rocco A., Heuschmann P.U., Schellinger P.D. et al. Glycosylated hemoglobin A1 predicts risk for symptomatic hemorrhage after thrombolysis for acute stroke. *Stroke*. 2013; 44(8): 2134–8. PMID: 23715962 DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.675918>.

27. Masrur S., Cox M., Bhatt D.L. et al. Association of acute and chronic hyperglycemia with acute ischemic stroke outcomes post thrombolysis: findings from get with the guidelines stroke. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2015; 4(10): e002193. PMID: 26408015 DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002193>.

28. Tanashyan M.M., Suslina Z.A., Ionova V.G. et al. [Endothelial function in patients with ischemic stroke at different degrees carotid artery atherosclerosis]. *Neurologicheskii vestnik. Zhurnal im. V.M. Bekhtereva* 2007; 29 (1): 12–16. (In Russ.)

Информация об авторах: Домашенко Максим Алексеевич — канд. мед. наук, рук. Регионального сосудистого центра ГКБ им. С.П. Боткина, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., д. 5, корп. 21. Тел.: +7 985-281-92-06, e-mail: mdomashenko@gmail.com; Максимова М.Ю. — рук. 2-го неврол. отделения ФГБНУ НЦН; Гафарова М.Э. — врач-невролог ГКБ 67 им. Л.А. Ворохобова; Танашян М.М. — зам. директора по научной и лечебной работе, рук. 1-го неврол. отделения ФГБНУ НЦН; Антонова К.В. — врач-эндокринолог научно-консульт. отд. с лабораторией нейроурологии ФГБНУ НЦН; Пирадов М.А. — директор ФГБНУ НЦН, академик РАН.

Information about the authors: Maksim A. Domashenko, PhD, Head of the Regional Vascular Center, S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia; E-mail: mdomashenko@gmail.com; Marina Yu. Maksimova, D. Sci (Med.), Prof., Head of the 2nd Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Marina E. Gafarova, PhD, neurologist, L.A. Vorokhobov City Clinical Hospital no. 67, Moscow, Russia; Marine M. Tanashyan, D. Sci (Med.), Prof., Deputy Director, Head of the 1st Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Kseniya V. Antonova, PhD, endocrinologist, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Mikhail A. Piradov, D. Sci (Med.), Prof., Memb. of RAS, Director of the Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

Для цитирования: Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Гафарова М.Э. и др. Персонификация подходов к реперфузионной терапии ишемического инсульта. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2017; 11(1): 7–13

For citation: Domashenko M.A., Maksimova M.Yu., Gafarova M.E. et al. [Personification of the approaches to reperfusion therapy of ischemic stroke]. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2017; 11(1): 7–13 (In Russ.)

Поведенческие нарушения при болезни Паркинсона на фоне дофаминергической терапии

А.В. Никитина, Н.В. Федорова

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) – прогрессирующее неврологическое заболевание, в основе которого лежит дегенерация дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции. Наиболее эффективными в лечении этого заболевания являются дофаминергические препараты, которые могут приводить к развитию поведенческих расстройств или нарушений импульсного контроля (НИК). К НИК относят компульсивный шопинг, игроманию, гиперсексуальность, компульсивное переедание, пандинг (бесцельные повторяющиеся действия), дофаминовый дизрегуляторный синдром (ДДС). **Цель работы** – выявление частоты поведенческих расстройств при БП с оценкой их влияния на показатели качества жизни и повседневной активности пациентов и их родственников.

Материалы и методы. Для определения распространенности НИК 340 пациентов с БП были подвергнуты анкетированию с помощью краткого опросника для выявления нарушений импульсного контроля – QUIP-Short. В последующий анализ были включены 60 больных БП с выявленными НИК (17% от общего числа обследованных) и 20 больных БП без поведенческих нарушений, у которых для оценки НИК, импульсивности, повседневной активности, качества жизни, тревоги, депрессии, когнитивных нарушений применялась батарея специальных тестов.

Результаты. ДДС имел место у 8% пациентов БП, пандинг – у 10%, компульсивное переедание – у 6%, гиперсексуальность – у 5%, компульсивный шопинг – у 4%, игромания только у 1% пациентов. Показатель повседневной активности больных БП с НИК в среднем составил $60,05 \pm 9,76\%$, показатель качества жизни – $67,21 \pm 18,54\%$, причем эти значения были существенно ниже, чем у больных БП без поведенческих нарушений.

Заключение. НИК встречаются у каждого пятого больного БП на фоне дофаминергической терапии. Наиболее часто диагностируются ДДС и пандинг. Развитие НИК значительно влияет на повседневную активность больных и снижает качество жизни как больных, так и их родственников.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, дофаминергическая терапия, нарушения импульсного контроля, пандинг, дофаминергический дизрегуляторный синдром, гиперсексуальность, компульсивное переедание, компульсивный шопинг, повседневная активность, качество жизни.

Behavioral disturbances in Parkinson's disease patients receiving dopaminergic therapy

Anna V. Nikitina, Natalya V. Fedorova

Russian Medical Academy of Postgraduate Continuing Education, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Introduction. Parkinson's disease (PD) is a progressive neurological disorder caused by degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta. The most effective therapy for this disease includes dopaminergic drugs that may lead to the development of behavioral disturbances or impulse control disorders. The latter include compulsive buying, gambling addiction, hypersexuality, compulsive overeating, punding (nongol oriented repetitive activity), and the dopamine dysregulation syndrome.

Objective. To reveal frequency of behavioral disturbances in patients with PD and assess their effect on quality-of-life parameters and activities of daily living in patients and their relatives.

Materials and methods. In order to determine the prevalence of impulse control disorders (ICD), 340 patients with PD were surveyed by completing the QUIP-Short questionnaire to detect ICD. Sixty patients with PD with verified ICD (17% of the total number of patients examined) and 20 patients with PD without behavioral disturbances were included in further analysis; a number of specialized tests were used to assess ICD, impulsivity, activities of daily living, quality of life, anxiety, depression, and cognitive impairment.

Results. Dopamine dysregulation syndrome (DDS) was found in 8% of patients with PD; punding, in 10%; compulsive overeating, in 6%; hypersexuality, in 5%; compulsive buying, in 4%; and gambling addiction, in 1% of patients. The average parameter of activities of daily living for PD patients with ICD was $60.05 \pm 9.76\%$; quality of life, $67.21 \pm 18.54\%$. These values were significantly lower than those in patients without behavioral disturbances.

Conclusions. ICD is detected in every fifth patient with PD receiving dopaminergic therapy. DDS and punding are diagnosed most frequently. Development of ICD has a significant effect on patients' activities of daily living and reduces quality of life both of the patients and their relatives.

Keywords: Parkinson's disease, dopaminergic therapy, impulse control disorders, punding, dopamine dysregulation syndrome, hypersexuality, compulsive overeating, compulsive buying disorder, activities of daily living, quality of life.

Блезнь Паркинсона (БП) – прогрессирующее неврологическое заболевание, в основе которого лежит дегенерация дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции [1–3]. В соответствии с имеющимся нейротрансмиттерным дисбалансом, наиболее эффективными в лечении этого заболевания являются дофаминергические препараты (леводопа и агонисты дофаминовых рецепторов), которые, однако, могут стать причиной развития поведенческих расстройств или нарушений импульсного контроля (НИК). К НИК относят компульсивный шопинг, игроманию, гиперсексуальность, компульсивное переедание, пандинг (бесцельные повторяющиеся действия), чрезмерный прием дофаминергических препаратов (дофаминовый дисрегуляторный синдром – ДДС) [4–9].

Распространенность НИК при БП значительно варьирует. Это связано с использованием различных шкал для выявления НИК, а также с различным уровнем доверия пациента к врачу, поскольку часто больные скрывают наличие у них поведенческих расстройств. В целом, по данным различных авторов, встречаемость НИК колеблется от 7,7 до 35,9%, игромании – от 1,3 до 7,1%, гиперсексуальности – от 2,6 до 9,0%, компульсивного шопинга – от 0,4 до 7,3%, пандинга – от 4,2 до 10,8%, частота встречаемости компульсивного переедания в различных исследованиях сопоставима и составляет от 3,4 до 8,6%, частота ДДС – от 3,4 до 6,9% [6, 8, 10, 11].

Предполагается, что в основе поведенческих расстройств при БП лежат процессы нейропластичности в вентральной и дорсальной стриарных системах, которые вызваны приемом дофаминергических средств и протекают на фоне длительных нарушений передачи сигналов, затрагивающих базальные ганглии [12]. Доказано, что дофаминергические проекции в прилежащее ядро (n. accumbens) включены в модели поведения, направленные на получение и потребление пищи, занятия сексом, увлечение игрой и шопингом, что имеет значение для соответствующих поведенческих пристрастий [5]. В исследовании показано, что процессы финансового и вербального вознаграждения коррелирует с активацией прилежащего ядра [13]. Вероятнее всего, компульсивный прием дофаминергических препаратов при ДДС связан с увеличением нейроадаптационных связей в проекции дофаминергических путей и сенситизацией дофаминергических рецепторов, что подтверждается усиленным высвобождением леводопа-индуцированного дофамина в вентральном стриатуме [5].

У больных БП, которые получают агонисты дофаминовых рецепторов (АДАР), часто развивается дисфункция в системе вознаграждения, в т.ч. и нарушение импульсного контроля [14]. Дегенерация дофаминергической системы при БП неоднородна. Нейроны компактной части черной субстанции, в частности, ее вентральная область, в наибольшей степени уязвимы к процессам дегенерации, что приводит к появлению моторных симптомов. В то же время, нейроны дорсальной области компактной части черной субстанции и вентральной тегментальной области преимущественно остаются сохранными [1]. Неповрежденные нейроны в процессе лечения подвергаются избыточной стимуляции АДАР, что может сопровождаться патологической активацией лимбических структур [15], приводя к увеличению вероятности развития НИК у пациентов с БП.

На базе кафедры неврологии РМАПО и Центра экстрапирамидных заболеваний нами проведено исследование,

целью которого являлось изучение частоты и клинических особенностей нарушений импульсного контроля при БП.

Материалы и методы

Обследовано 340 больных БП, у которых для первичного выявления НИК проводился скрининговый опрос с помощью краткого вопросника импульсивных расстройств QUIP-Short [16]. Далее 60 пациентов с БП, у которых были выявлены разнообразные симптомы НИК, составили основную группу исследования. В группу сравнения вошли 20 больных БП без поведенческих расстройств. Базовые характеристики больных основной и контрольной групп представлены в табл. 1.

Пациенты основной группы и группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту и стадии заболевания, однако продолжительность заболевания и длительность дофаминергической терапии у больных основной группы была выше примерно вдвое. Стадия болезни по функциональной шкале Хен–Яра в группах была сопоставимой; показатели тяжести заболевания по Унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (UPDRS) были более высокими в группе больных БП с НИК. В основной группе преобладали больные БП с дебютом заболевания до 50 лет (61,7%), в то время как в группе сравнения – пациенты с дебютом заболевания старше 61 года (50%) (табл. 2).

Стадия БП определялась с помощью функциональной шкалы Хен–Яра в модификации Линдвалла [17], степень выраженности основных симптомов БП – с помощью количественной шкалы UPDRS [18].

Таблица 1. Клинические параметры больных БП в исследуемых группах

Показатели	Основная группа	Группа сравнения
Пол (ж:м)	31:29	11:9
Возраст (годы, М±σ)	64,86±9,59	65,45±8,5
Продолжительность БП (годы, М±σ)	10,76±5,66	5,63±4,09*
Длительность дофаминергической терапии (годы, М±σ)	9,64±5,39	5,15±4,15*
Стадия заболевания по Хен–Яру (М±σ)	3,39±0,66	3,45±0,51
Степень выраженности двигательных расстройств (баллы по шкале UPDRS, М±σ)	75,2±21,3	58,63±19,33*

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении групп

Таблица 2. Распределение больных БП по возрасту дебюта заболевания

Возраст дебюта заболевания, годы	Основная группа, n (%)	Группа сравнения, n (%)
До 40	15 (25)	1 (5)
41–50	22 (36,7)	3 (15)
51–60	12 (20)	4 (20)
61–70	11 (18,3)	10 (50)
Старше 71	–	2 (10)

Выявление и оценка НИК проводились с использованием шкалы импульсивности Плутчика [19], а также полного и скринингового вопросников для выявления импульсивно-компульсивных нарушений при БП – соответственно QUIP-Full, QUIP-Short [16].

В работе использовались следующие определения и критерии диагностики отдельных поведенческих нарушений. Нарушение импульсного контроля (НИК, импульсивные нарушения, поведенческие расстройства) – это неспособность управлять импульсом, возбуждением или искушением выполнять действия, которые могут быть вредными для самого пациента или для окружающих, в результате чего у больных развивается стресс и нарушаются социальные и профессиональные связи [20]. Играния – это нецелесообразное, постоянное, неадекватное увлечение азартными играми; критерии ее диагностики включены в классификацию DSM-IV [21]. Гиперсексуальность при БП представлена широким спектром симптомов, начиная от увеличения сексуального влечения и заканчивая парафилиями. V. Voon с соавт. в 2006 г. разработали критерии диагностики гиперсексуальности [8]. Компульсивное передевание, по данным DSM-IV, представляет собой неконтролируемое употребление пищи в значительных количествах, чем большинство людей могут съесть за тот же промежуток времени при тех же обстоятельствах, без рвоты и злоупотребления слабительными препаратами [21]. Компульсивный шопинг проявляется навязчивым, бессмысленным приобретением большого количества вещей, не соотношенным с необходимостью и временем, затрачиваемым на покупки [22]. Пандинг – это бесцельные повторяющиеся действия, совершаемые с предметами (вариант стереотипии); для диагностики этого варианта стереотипий используют критерии, предложенные А.Н. Evans et al. в 2004 г. [10]. Дофаминовый дисрегуляторный синдром (ДДС) – чрезмерный, компульсивный прием дофаминергических препаратов, также имеющих свои сформулированные диагностические критерии [6].

Для оценки повседневной активности использовалась стандартная шкала Schwab–England (1967). Качество жизни больных БП с НИК оценивалось с помощью опросника состояния качества жизни больных БП (Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire-39, PDQ-39), для определения степени нагрузки на родственников больных использовалась шкала нагрузки на помощника пациента Зарита–Ривера (1980). Оценка аффективных нарушений проводилась с помощью шкалы Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D, 1959) и шкалы тревоги Тейлора (1953). Когнитивные нарушения оценивались с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (Mini Mental State Examination) и батареи лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery). Для определения дозы дофаминергических препаратов, принимаемых пациентом БП, высчитывалась эквивалентная доза леводопы (LEED): 100 мг леводопы=130 мг леводопы с контролируемым высвобождением=70 мг леводопы+ингибитор КОМТ=1 мг прамипексола=5 мг ропинирола=50 мг пирибедила [23].

Статистическая обработка проводилась с помощью программного пакета Statistica 7.0. При оценке результатов в малых группах применялся критерий Манна–Уитни, для оценки значимости различий двух связанных совокупностей количественных признаков использовался непараметрический анализ Вилкоксона. Для оценки силы связи между показателями применялся ранговый корреляционный анализ по Спирмену.

Результаты

Клиническая характеристика больных БП с НИК представлена в табл. 3.

НИК у больных БП преимущественно (85% случаев) развивались на фоне комбинированного приема препаратов леводопы и АДАР. Однако встречались случаи, когда НИК развивались на фоне монотерапии леводопой или АДАР (13,3% и 1,6% соответственно). На фоне приема прамипексола и пирибедила НИК развивались приблизительно с одинаковой частотой (41,6 и 45% соответственно). Гиперсексуальность, компульсивный шопинг и передевание выявлялись в равной степени при приеме прамипексола и пирибедила, однако пандинг встречался несколько чаще у больных БП, принимающих прамипексол. Обращает на себя внимание, что в 13,4% случаев НИК развивались у больных, не принимавших АДАР.

Наряду с импульсивными расстройствами у пациентов наблюдались ассоциированные нарушения в виде пандинга и ДДС. Частота встречаемости НИК среди 340 обследованных больных БП представлена в табл. 4. Наиболее часто встречались пандинг и ДДС, реже всего выявлялась играция.

У больных БП с компульсивным шопингом выявлены наименьшие продолжительность заболевания и длительность

Таблица 3. Клиническая характеристика больных БП с НИК (n=60)

Показатели	Больные БП с НИК
Пол (м:ж)	31:29
Возраст (годы, М±σ)	64,86±9,59
Дебют заболевания (годы, М±σ)	54,48±10,5
Продолжительность заболевания (годы, М±σ)	10,76±5,66
Длительность дофаминергической терапии (годы, М±σ)	9,64±5,39
Стадия болезни по Хен–Яру (баллы, М±σ)	3,39±0,66
Эквивалентная доза леводопы (мг/сут, М±σ)	1226,47±734,96
Доза леводопы (мг/сут, М±σ)	1052,12±743,83
Эквивалентная доза АДАР (мг/сут, М±σ)	178,2±121,28
Леводопы-индуцированные дискинезии (n, %)	48 (80)
Моторные флюктуации (n, %)	42 (70)
Количество больных, получающих леводопу (%)	98,4
Количество больных, получающих АДАР (%)	85

Таблица 4. Частота встречаемости различных видов НИК у больных БП (n=340)

Виды НИК	Показатели, n (%)
Общее число больных с НИК	60 (17,0)
Играция	4 (1,1)
Компульсивный шопинг	14 (4,1)
Гиперсексуальность	17 (5,0)
Компульсивное передевание	21 (6,2)
ДДС	27 (7,9)
Пандинг	35 (10,3)

Таблица 5. Клиническая характеристика пациентов с различными видами НИК в основной группе и группе сравнения

Показатели (М±σ)	Основная группа пациентов с НИК, n=60					Группа сравнения, n=20
	Игромания, n=4	Гипер-сексуальность, n=17	Переедание, n=21	Шопинг, n=14	Пандинг, n=35	
Пол (м:ж)	3:1	11:2	13:8	7:7	15:11	11:9
Возраст, годы	69,67±6,35	62,5±8,38	64,9±9,01	59,4±11,02	67,24±9,1	65,5±8,5
Стадия по Хен-Яру, баллы	3,0	3,2±0,93	3,5±0,5	3,2±0,97	3,6±0,5	3,45±0,51
Длительность болезни, годы	10,0±5,0**	10,2±5,0**	10,5±5,8**	7,7±4,62*	11,9±5,3**	5,6±4,08
Длительность дофаминергической терапии, годы	9,0±6,6*	9,5±6,1*	9,5±5,8**	7,2±4,57*	10,7±5,6**	5,15±4,15
Эквивалентная доза леводопы, мг/сут	783,3±236,3*	1195,8±897,6*	1152,2±704,4**	1099,6±532,9*	1237,3±591,7**	545,6±168,6
Доза леводопы, мг в сут	683,3±225,5*	966,7±938,2*	965,5±680,6**	859,6±493,2	1051,5±573,9**	450,6±123,04
Доза АДАР, мг/сут	100,0±86,6*	229,2±152,9*	186,7±160,9*	240,0±152,4*	192,9±139,9*	95,0±99,9

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,01 при сравнении групп

дофаминергической терапии; однако следует отметить, что у этих больных была самая высокая доза АДАР. В то же время у пациентов БП с пандингом отмечена наиболее высокая продолжительность заболевания, длительность дофаминергической терапии и суточная доза леводопы (табл. 5).

Следует отметить, что более чем у половины обследованных больных отмечалась комбинация нескольких видов НИК.

У больных основной группы по сравнению с группой сравнения отмечались более высокая степень импульсивности и тревожно-депрессивных расстройств, более низкий уровень повседневной активности, высокая степень нагрузки на помощника пациента и низкий уровень качества жизни (p<0,05) (табл. 6).

Таблица 6. Оценка импульсивности, когнитивных и аффективных нарушений, степени повседневной активности и уровня качества жизни больных и их родственников в сопоставляемых группах

Шкалы, баллы (М±σ)	Основная группа	Группа сравнения
Шкала импульсивности Плутчика	30,17±8,56	22,05±2,39*
Шкала UPDRS	26,44±4,28	27,61±1,09
Батарея лобной дисфункции	16,09±2,67	17,02±2,08
Шкала тревоги Тейлора	24,93±8,04	14,25±9,01*
Шкала депрессии Гамильтона	20,45±5,42	13,80±7,15*
Шкала повседневной активности Schwab–England	60,05±9,76	79,8±8,4*
Шкала качества жизни PDQ-39	67,27±18,54	37,62±15,63*
Шкала нагрузки на помощника пациента	28,4±10,6	18,8±4,1*

Примечание: * – p<0,05 при сравнении групп

В табл. 7 представлена клиническая характеристика больных БП с ДДС в сопоставляемых группах.

В общей сложности ДДС был выявлен у 27 (24%) пациентов. Он встречался у больных с большей продолжительностью заболевания, а также у пациентов, принимающих высокие дозы леводопы и АДАР. Были выявлены случаи сочетания ДДС с другими видами НИК (63%). У 27 (100%) больных БП с ДДС были выявлены леводоп-индуцированные дискинезии, у 25 (92,6%) – моторные флуктуации.

Таблица 7. Клиническая характеристика больных БП с ДДС в сопоставляемых группах

Показатели (М±σ)	ДДС, n=27	Группа сравнения, n=20
Пол (м:ж)	14:13	11:9
Возраст, годы	65,95±9,63	65,5±8,5
Продолжительность заболевания, годы	12,5±4,38*	5,6±4,08
Длительность дофаминергической терапии, годы	11,44±3,94*	5,15±4,15
Стадия по Хен-Яру, баллы	3,54±0,42	3,45±0,51
Эквивалентная доза леводопы, мг/сут	1691,86±773,09*	545,6±168,6
Доза леводопы, мг/сут	1512,92±791,63*	450,6±123,04
Доза АДАР, мг/сут	178,95±147,49*	95,0±99,9
Моторные флуктуации, n (%)	25 (92,6)	10 (50)
Леводоп-индуцированные дискинезии, n (%)	27 (100)	8 (40)

Примечание: * – p<0,05 при сравнении групп

Таблица 8. Динамика частоты выявления НИК у больных БП в основной группе

Виды НИК	Первая подгруппа		Вторая подгруппа	
	до коррекции	после коррекции	до коррекции	после коррекции
Число случаев (n)				
Игромания	1	0	3	0
Компульсивное переедание	12	4	9	1
Компульсивный шопинг	9	2	5	1
Гиперсексуальность	13	2	4	1
Пандинг	24	3	11	2
ДДС	23	2	4	0
Всего	82	11	36	5

Примечание: общее число выявленных НИК (82) превышает число больных (n=60) в связи с тем, что у 55,2% пациентов выявлены различные комбинации НИК

У больных БП с ДДС был значительно выше уровень импульсивности, тревожно-депрессивных расстройств, двигательных нарушений ($p < 0,05$).

Все больные БП основной группы с НИК были разделены на две подгруппы в зависимости от типа коррекции терапии. В *первой подгруппе* (n=50) у всех пациентов проводилась только коррекция дофаминергической терапии: уменьшение дозы леводопы (70%); замена АДАР (78%); отмена АДАР (52%); уменьшение дозы АДАР (14%); комбинированные подходы (90%). В результате коррекции дофаминергической терапии у больных первой подгруппы полностью регрессировали или значительно уменьшились симптомы НИК на протяжении шести месяцев наблюдения.

Во *вторую подгруппу* (n=10) вошли пациенты, у которых, несмотря на коррекцию дофаминергической терапии, сохранялись НИК в виде комбинации нескольких клинических симптомов, а также легкие зрительные галлюцинации. Больным второй подгруппы после недостаточно эффективной коррекции дофаминергической терапии назначался атипичный нейролептик клозапин в дозе $6,9 \pm 2,1$ мг/сут.

После коррекции НИК в обеих подгруппах отмечался регресс частоты их выявления (табл. 8).

Процент случаев достигнутого улучшения в первой и второй подгруппах составил 84,2% и 77,8% соответственно.

На фоне лечения в обеих подгруппах статистически значимо уменьшились степень импульсивности, уровень аффективных расстройств, повседневной активности и показатели качества жизни ($p < 0,05$). Степень нагрузки на помощника пациента также существенно уменьшилась в обеих подгруппах, хотя уровень улучшения не достигал статистической значимости (процент улучшения составил 29,4% и 42,4% соответственно).

Обсуждение

Широкий разброс частоты встречаемости НИК по данным литературы указывает на «латентность» поведенческих нарушений при БП, т.к. пациенты не сообщают врачу о своих расстройствах или считают эти проявления особенностями характера. Наш собственный опыт и опыт зарубежных авторов показывает необходимость использования специальных шкал и опросников, бесед врача и пациента в доверительной атмосфере, а также опроса родственников и ухаживающих за больным.

Среди обследованных российских пациентов с БП игромания оказалась наиболее редко встречающейся НИК (1%). Вероятно, незначительная распространенность игромании связана с запретом в России игорных заведений и казино, жестким контролем со стороны государства, а также низкой материальной обеспеченностью пожилых больных и инвалидов. Далее по частоте встречаемости, согласно нашим результатам, следуют компульсивный шопинг (4%), гиперсексуальность (5%), компульсивное переедание (6%) и ДДС (8%). Наиболее распространенным НИК среди больных БП оказался пандинг (10%). Более чем у половины больных основной группы выявлялось сразу несколько видов НИК. Полученные в настоящем исследовании данные сопоставимы с данными зарубежных авторов [11, 24].

В основной группе с поведенческими расстройствами преобладали больные с дебютом заболевания до 50 лет, в то время как в группе сравнения преобладали пациенты с дебютом заболевания после 61 года. Подобные данные, указывающие на более ранний дебют БП как фактор риска развития поведенческих нарушений, были получены и зарубежными авторами [4, 6, 12].

Высокая эквивалентная доза леводопы является еще одним фактором риска развития НИК у больных БП [11, 25]. В данном исследовании пациенты основной группы с поведенческими расстройствами принимали достоверно более высокие дозы леводопы, чем в группе сравнения.

Многие публикации свидетельствуют о том, что развитие НИК чаще связано с приемом АДАР в виде монотерапии или в комбинации с препаратами леводопы, нежели при использовании только препаратов леводопы [8, 20]. В настоящем исследовании НИК развивались в основном у больных БП, получающих комбинированное лечение (препараты леводопы+АДАР), значительно реже НИК выявлялись у больных, принимающих только леводопу (13,3%) или только АДАР (1,6%).

Пациентам с БП, входящим в группу риска развития НИК, должна назначаться минимально эффективная доза дофаминергических препаратов; врачи должны проводить скрининговые опросы этих больных на каждом визите; необходимо соблюдать одинаковые временные интервалы между приемом препаратов; при назначении АДАР пациент должен быть информирован о возможных побочных эффектах, в т.ч. о развитии НИК. Если выявлено наличие НИК, доза АДАР должна быть уменьшена, а при отсутствии улучшения в течение 2 недель необходима полная отмена препарата. Одновременно должны быть добавлены препараты

леводопы; если пациент уже получает комбинированную терапию, то доза леводопы должна быть постепенно увеличена для контроля моторных симптомов [9, 14]. У больных с ДДС необходимо постепенное уменьшение высоких суточных доз дофаминергических средств [14].

В случае если при наличии НИК отмечается психотическая симптоматика (зрительные галлюцинации, возбуждение),

больным назначается атипичный нейролептик клозапин. Если выявляются выраженные аффективные расстройства, к терапии добавляется антидепрессант — ингибитор обратного захвата серотонина.

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

Список литературы

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕДпресс-информ, 1999. 415 с.
2. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона. М.: Миклош, 2010. 216 с.
3. Шток В.Н., Левин О.С., Федорова Н.В. Экстрапирамидные расстройства. М.: МИА, 2002. 175 с.
4. Evans A.H., Lawrence A.D., Potts J. et al. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drugs in Parkinson's disease. *Neurology*; 2005; 65: 1570–1574. PMID: 16301483. DOI:10.1212/01.wnl.0000184487.72289.f0.
5. Evans A.H., Lees A.J. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2004; 17: 393–398. PMID:15247533.
6. Giovannoni G., O'Sullivan J.D., Turner K. et al. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2000; 68: 423–428. PMID: 10727476. DOI: 10.1136/jnnp.68.4.423
7. Lawrence A.J., Blackwell A.D., Barker R.A. et al. Prediction of punning in Parkinson's disease: result from a questionnaire survey. *Mov. Disord*. 2007; 22: 2339–2345. PMID: 17914729. DOI: 10.1002/mds.21702
8. Voon V., Hassan K., Zurowski M. et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson's disease. *Neurology*. 2006; 67: 1254–1257. PMID: 16957130. DOI: 10.1212/01.wnl.0000238503.20816.13.
9. Weintraub D., Koester J., Potenza M.N. et al. Impulsive control disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch. Neurol*. 2010; 67: 589–595. PMID: 20457959. DOI: 10.1001/archneurol.2010.65
10. Evans A.H., Katzenschlagen R., Pavior D. et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord*. 2004; 19: 397–405. PMID: 15077237. DOI:10.1002/mds.20045.
11. Lees A.J. The dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord*. 2008; 23: 1332. DOI: 10.1002/mds.22147.
12. Lawrence A.D., Evans A.H., Lees A.J. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry? *Lancet Neurol*. 2003; 2: 595–604. PMID: 14505581 DOI: 10.1016/S1474-4422(03)00529-5.
13. Kirsch P., Schienle A., Stark R. et al. Anticipation of reward in a nonaversive differential conditioning paradigm and the brain reward system: an event-related fMRI study. *Neuroimage*. 2003; 20: 1086–1095. PMID: 14568478. DOI: 10.1016/S1053-8119(03)00381-1.
14. Evans A.H., Strafella A.P., Weintraub D., Stacy M. Impulsive compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009; 24: 1561–1570. PMID: 19526584. DOI: 10.1002/mds.22505.
15. Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006; 30: 1–23. PMID: 15935475. DOI:10.1016/j.neubiorev.2005.03.024.
16. Weintraub D., Hoops S., Shea J.A. et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2009; 24: 1461–1467. PMID: 19452562. DOI: 10.1002/mds.22571.
17. Hoehn M.M., Yahr M. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*. 1967; 17: 427–442. PMID: 6067254.
18. Fahn S., Elton R.L., and members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S., Marsden C.D., Calne D., Goldstein M., eds. Recent developments in Parkinson's disease. Florham Park: Macmillan Healthcare Information, 1987: 153–163.
19. Plutchik R., Van Praag H. The measurement of suicidality, aggressivity and impulsivity. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 1989; 13: S23–S34. PMID: 2616792.
20. Weintraub D., Siderowf A.D., Potenza M.N. et al. Association of dopamine agonist use with impulsive control disorders in Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 2006; 63: 969–973. PMID: 16831966. DOI: 10.1001/archneur.63.7.969.
21. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Version IV (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994. 884 p.
22. McElroy S.L., Keck P.E., Pope H.G. et al. Compulsive buying: a report of 20 cases. *J. Clin. Psychiatry*. 1994; 55: 242–48. PMID: 8071278
23. Herzog J., Valkmann J., Krack P. et al. Two-year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2003; 18: 1332–1337. PMID: 14639676. DOI: 10.1002/mds.10518.

References

1. Golubev V.L., Levin Ya. I., Veyn A.M. Bolezn' Parkinsona i sindrom parkinsonizma. [Parkinson's disease and parkinsonism]. Moscow. MEDpress-inform, 1999. 415 p. (In Russ.)
2. Litvinenko I.V. Bolezn' Parkinsona. [Parkinson's disease]. Moscow. Miklosh, 2010. 216 p. (In Russ.)
3. Shtok V.N., Levin O.S., Fedorova N.V. Ekstrapiramidnye rasstroystva: [Extrapyramidal disorders:]. Moscow. MIA, 2000. 175 p. (In Russ.)
4. Evans A.H., Lawrence A.D., Potts J. et al. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drugs in Parkinson's disease. *Neurology*; 2005; 65: 1570–1574. PMID: 16301483. DOI:10.1212/01.wnl.0000184487.72289.f0.
5. Evans A.H., Lees A.J. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2004; 17: 393–398. PMID:15247533.
6. Giovannoni G., O'Sullivan J.D., Turner K. et al. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2000; 68: 423–428. PMID: 10727476. DOI: 10.1136/jnnp.68.4.423
7. Lawrence A.J., Blackwell A.D., Barker R.A. et al. Prediction of punning in Parkinson's disease: result from a questionnaire survey. *Mov. Disord*. 2007; 22: 2339–2345. PMID: 17914729. DOI: 10.1002/mds.21702
8. Voon V., Hassan K., Zurowski M. et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson's disease. *Neurology*. 2006; 67: 1254–1257. PMID: 16957130. DOI: 10.1212/01.wnl.0000238503.20816.13.
9. Weintraub D., Koester J., Potenza M.N. et al. Impulsive control disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch. Neurol*. 2010; 67: 589–595. PMID: 20457959. DOI: 10.1001/archneurol.2010.65
10. Evans A.H., Katzenschlagen R., Pavior D. et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord*. 2004; 19: 397–405. PMID: 15077237. DOI:10.1002/mds.20045.
11. Lees A.J. The dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord*. 2008; 23: 1332. DOI: 10.1002/mds.22147.
12. Lawrence A.D., Evans A.H., Lees A.J. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry? *Lancet Neurol*. 2003; 2: 595–604. PMID: 14505581 DOI: 10.1016/S1474-4422(03)00529-5.
13. Kirsch P., Schienle A., Stark R. et al. Anticipation of reward in a nonaversive differential conditioning paradigm and the brain reward system: an event-related fMRI study. *Neuroimage*. 2003; 20: 1086–1095. PMID: 14568478. DOI: 10.1016/S1053-8119(03)00381-1.
14. Evans A.H., Strafella A.P., Weintraub D., Stacy M. Impulsive compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009; 24: 1561–1570. PMID: 19526584. DOI: 10.1002/mds.22505.
15. Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006; 30: 1–23. PMID: 15935475. DOI:10.1016/j.neubiorev.2005.03.024.
16. Weintraub D., Hoops S., Shea J.A. et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2009; 24: 1461–1467. PMID: 19452562. DOI: 10.1002/mds.22571.
17. Hoehn M.M., Yahr M. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*. 1967; 17: 427–442. PMID: 6067254.
18. Fahn S., Elton R.L., and members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S., Marsden C.D., Calne D., Goldstein M., eds. Recent developments in Parkinson's disease. Florham Park: Macmillan Healthcare Information, 1987: 153–163.
19. Plutchik R., Van Praag H. The measurement of suicidality, aggressivity and impulsivity. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 1989; 13: S23–S34. PMID: 2616792.
20. Weintraub D. m Siderowf A.D., Potenza M.N. et al. Association of dopamine agonist use with impulsive control disorders in Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 2006; 63: 969–973. PMID: 16831966. DOI: 10.1001/archneur.63.7.969.
21. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Version IV (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994. 884 p.
22. McElroy S.L., Keck P.E., Pope H.G. et al. Compulsive buying: a report of 20 cases. *J. Clin. Psychiatry*. 1994; 55: 242–48. PMID: 8071278
23. Herzog J., Valkmann J., Krack P. et al. Two-year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2003; 18: 1332–1337. PMID: 14639676. DOI: 10.1002/mds.10518.

24. Pontone G., Williams J.R., Bassett S.S., Marsh L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Neurology*. 2006; 67: 1258–1261. PMID: 17030761. DOI: 10.1212/01.wnl.0000238401.76928.45.
25. Lee J.Y., Kim J.M., Kim J.W. et al. Association between the dose of dopaminergic medication and the behavioral disturbances in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2010; 16: 202–207. PMID: 20018549. DOI:10.1016/j.parkreldis.2009.12.002.

24. Pontone G., Williams J.R., Bassett S.S., Marsh L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Neurology*. 2006; 67: 1258–1261. PMID: 17030761. DOI: 10.1212/01.wnl.0000238401.76928.45.
25. Lee J.Y., Kim J.M., Kim J.W. et al. Association between the dose of dopaminergic medication and the behavioral disturbances in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2010; 16: 202–207. PMID: 20018549. DOI:10.1016/j.parkreldis.2009.12.002.

Информация об авторах: Федорова Наталья Владимировна — докт. мед. наук, проф. кафедры неврологии РМАПО. 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5. Тел.: +7 (495) 653-10-70; e-mail: natalia.fedorova@list.ru;
Никитина А.В. — асп. каф. неврологии РМАПО.

Information about the authors: Natalya V. Fedorova, D. Sci (Med.), Prof. of the Neurology Department, Russian Medical Academy of Post-Graduate Education. Russia, 125284, Moscow, 2-y Botkinskiy proezd, 5. Tel. +7-495-653-10-70; natalia.fedorova@list.ru;
Anna V. Nikitina, PhD Student, Neurology Department, Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow, Russia.

Для цитирования: Никитина А.В., Федорова Н.В. Поведенческие нарушения при болезни Паркинсона на фоне дофаминергической терапии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017; 11(1): 14-20

For citation: Nikitina A.V., Fedorova N.V. [Behavioral disturbances in Parkinson's disease patients receiving dopaminergic therapy]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017; 11(1): 14-20 (In Russ.)

Прогнозирование исхода острого периода ишемического инсульта: роль маркеров апоптоза

С.П. Сергеева¹, А.А. Савин², В.В. Архипов¹, М.М. Гултыяев², И.Д. Бреславич¹, П.Ф. Литвицкий¹

¹ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, Москва, Россия

Введение. Апоптоз нервных клеток является не только следствием инфаркта головного мозга, он также представляет собой важное патогенетическое звено ишемического повреждения. Тем не менее роль апоптотических маркеров в прогнозировании функционального исхода острого периода ишемического инсульта (ИИ) не была установлена.

Цель работы — определение возможности прогноза исхода острого периода ИИ в максимально ранние сроки после его развития путем определения концентрации sFasL и sFas в периферической крови пациентов.

Материалы и методы. В условиях стационара обследованы 155 чел. Из них сформированы 3 группы: группа контроля — здоровые добровольцы (n=28) и две группы пациентов в зависимости от исхода острого периода ИИ — с благоприятным (балл по шкале оценки тяжести неврологического дефицита Национального института здоровья, NIHSS, на 21 сут менее 5) и с неблагоприятным исходом (балл по шкале NIHSS на 21 сут более 5). Концентрацию sFas, sFasL определяли на 1, 7 и 21 сут после ИИ методом ИФА, также вычисляли отношение sFasL к sFas.

Результаты. Показано, что если отношение концентраций sFasL и sFas равно или меньше $2,11 \pm 0,58$, то прогноз благоприятный (NIHSS на 21 сут ≤ 5), если больше $2,11 \pm 0,58$, то прогноз неблагоприятный (NIHSS на 21 сут > 5).

Заключение. Предложенный способ имеет прогностическую значимость и высокую точность и может быть использован в клинической практике при определении стратегии ведения пациентов с ИИ.

Ключевые слова: инсульт, прогноз, апоптоз.

Prediction of the outcome of the acute phase of ischemic stroke: the role of apoptotic markers

Svetlana P. Sergeeva¹, Aleksey A. Savin², Vladimir V. Arkhipov¹, Maksim M. Gul'tyaev², Ilya D. Breslavich¹, Petr F. Litvitskii¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Introduction. Neuronal cell death (apoptosis) is not only a direct consequence of cerebral infarction, but also a crucial pathogenetic link of ischemic injury. Nevertheless, the role of apoptotic markers in prediction of the functional outcome of the acute phase of ischemic stroke (IS) has not been established.

Objective. To determine the possibility of predicting the outcome of the acute phase of ischemic stroke in the earliest period after its development by measuring the sFasL and sFas concentrations in peripheral blood.

Materials and methods. One hundred fifty-five individuals underwent in-hospital examination. They were subdivided into 3 groups: the control group included healthy volunteers (n=28) and two groups of patients depending on the outcome of the acute phase of IS: either with favourable (National Institutes of Health Stroke Scale score on day 21 ≤ 5) or unfavourable (the NIHSS score on day 21 > 5) outcomes. Concentrations of sFas and sFasL were measured on day 1, 7, and 21 after ischemic stroke by ELISA; the sFasL/sFas ratio was also determined.

Results. The outcome is favourable (NIHSS score on day 21 ≤ 5) if the sFasL/sFas ratio is $\leq 2.11 \pm 0.58$; otherwise, the outcome is unfavourable (NIHSS score on day 21 > 5).

Conclusions. The proposed method is characterized by prognostic significance and high accuracy and can be used in clinical practice to determine the strategy for managing patients with IS.

Keywords: stroke, prognosis, apoptosis.

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) — актуальная медико-социальная проблема. Во всем мире инсульты являются одной из основных причин смерти и стойкой утраты трудоспособности населения. Так, каждый год в США 795 тыс. людей

переносят первичный или повторный инсульт [1, 2]. В России, по данным эпидемиологического исследования инсульта методом территориально-популяционного регистра, в 2009 г. заболеваемость составила 3,52 на 1 тыс. населения и смертность 3,27, в 2010 — 1,19 и 0,96 соответственно [3]. К труду могут возвратиться не более 15%, остальные оста-

ются инвалидами и до конца жизни нуждаются в медико-социальной поддержке [4]. Огромную роль в терапии данного состояния играет своевременная госпитализация в профильный стационар [5]. При этом, исходя из проведенных на территории России исследований, между качеством медицинской помощи больным с инсультом, показателями смертности и инвалидизации существует выраженная корреляция [6].

Согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 928н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения», при подтверждении диагноза острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) больные со всеми типами ОНМК в остром периоде заболевания направляются в палату (блок) реанимации и интенсивной терапии неврологического отделения. Длительность пребывания больного с ОНМК в палате (блоке) реанимации и интенсивной терапии определяется тяжестью состояния больного, но не может быть менее 24 часов, необходимых для определения патогенетического варианта ОНМК, тактики ведения и проведения мероприятий, направленных на предотвращение повторного развития ОНМК. Однако не всегда отмечается стабильный регресс неврологических проявлений. Так, после перевода пациента из палаты реанимации и интенсивной терапии возможно ухудшение его состояния, за которым следует более длительное пребывание в стационаре, а порой и летальный исход. Чтобы избежать подобной ситуации, нужны дополнительные тесты, результаты которых будут свидетельствовать в пользу дальнейшей положительной динамики пациента или отсутствия таковой. Прогнозирование исхода острого периода ИИ (21 сут с момента развития) имеет большое значение в практической неврологии для построения стратегии оказания медицинской помощи. Для достижения указанной цели наиболее интересен прогноз заболевания к концу острого периода на момент поступления пациента в стационар. Такой прогноз возможен при помощи выявления концентрации биологически активных веществ в крови [7].

Известно, что при ИИ в первые часы в очаге поражения развиваются преимущественно некротические изменения, далее главенствующую роль играют индукторы апоптоза [8]. Инициация процессов апоптоза происходит посредством активации «внутренних» и «внешних» путей [9]. Значимым «внешним» стимулом является взаимодействие Fas-лиганда со своим рецептором Fas на поверхности клетки с последующим образованием FADD (Fas, ассоциированный с доменом смерти). Fas-рецептор (Fas, или FasR), также известный как APO1 (apoptosis antigen 1, антиген апоптоза 1), CD95 (cluster of differentiation 95, кластер дифференциации 95) или TNFRSF6 (tumor necrosis factor receptor superfamily member 6, 6 член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли) — это белок, который кодируется геном fas, расположенным в локусе 10q24 и может экспрессироваться практически во всех клетках. Fas-лиганд (FasL or CD178) — это трансмембранный протеин II типа, который относится к семейству TNF и в виде тримера пронизывает клеточную мембрану. FasL кодируется геном fasl, расположенным в локусе 1q23. Основным эффектом взаимодействия белков системы Fas-FasL является инициация апоптоза клетки, несущей на своей поверхности Fas. В нервной системе инициация апоптоза в результате взаимодействия Fas-FasL имеет важное значение в патогенезе различных заболева-

ний, в т.ч. и ИИ [10]. Показано, что ингибирование системы Fas-FasL приводит к уменьшению степени поражения нервной ткани у животных после церебральной ишемии в эксперименте [11]. В результате альтернативного сплайсинга, а также отщепления надмембранной части Fas-рецептора (Fas) или лиганда (FasL) металлопротеиназами образуются растворимые молекулы Fas (соответственно sFas и sFasL), способные индуцировать или ингибировать развитие апоптоза [12]. Было показано, что на 1 и 12 сут после развития инсульта в крови и цереброспинальной жидкости уровень указанных молекул был достоверно выше, чем в группе контроля. Однако нет данных о корреляционных связях концентрации растворимых молекул системы Fas с уровнем неврологического дефицита [13].

Цель настоящего исследования — определение возможности прогноза исхода острого периода ИИ в максимально ранние сроки после его развития путем определения соотношения концентрации sFasL и sFas в периферической крови пациентов при поступлении в стационар не позднее 1-х сут после развития ИИ.

Материалы и методы

Проведено проспективное одноцентровое контрольно-групповое исследование. Оно не изменяло плана диагностических и лечебных мероприятий: все пациенты получали объем медицинской помощи в соответствии со стандартом медицинской помощи больным с инсультом (при оказании специализированной помощи). Исследование соответствовало требованиям Хельсинской Декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000) и было одобрено Межвузовским этическим комитетом.

Критерии включения в группу контроля: возраст, сопоставимый с группой исследования, отсутствие в анамнезе ОНМК, черепно-мозговых травм, онкологических и аутоиммунных заболеваний, аллергических реакций на момент исследования. Критериями включения в основную группу исследования были: впервые случившийся ИИ в бассейне левой или правой средней мозговой артерии, установленный клинически, подтвержденный при помощи методов нейровизуализации (компьютерной томографии — КТ, магнитно-резонансной томографии — МРТ) или патологоанатомически. В исследование не включали пациентов с геморрагическим характером нарушения мозгового кровообращения, наличием черепно-мозговых травм, онкологических и аутоиммунных заболеваний в анамнезе, аллергических реакций на момент исследования. Для объективизации оценки тяжести состояния, выраженности очагового неврологического дефицита и динамики клинических показателей использовалась балльная шкала оценки тяжести неврологического дефицита после инсульта Национального института здоровья (NIHSS) [14]. Для оценки степени функциональных нарушений использовали шкалу Бартел [15]. Исследовали содержание sFas, sFasL на 1, 7 и 21 сут после ИИ методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных тест-систем (Bender Medsystems, Vienna, Austria).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программного обеспечения Statistica 6.0. Применяли методы дисперсионного, корреляционного, кластерного анализов. Оценка уровня значимости различия двух выборок (p-уровень) проводилась при помощи t-критерия Стьюдента.

Результаты

Обследовано 948 пациентов, поступивших по каналу скорой медицинской помощи в неврологический стационар и отделение реанимации ГKB № 6 и № 36 в период с 2011 по 2013 гг. Из них критериям включения в исследование удовлетворяли 155 больных (74 мужчины и 81 женщина) (табл.1), среди которых 88 пациентов перенесли ИИ в бассейне правой средней мозговой артерии, 67 – в левой. В течение первых 7 дней пребывания в стационаре умерли 19 человек из основной группы исследования. За последующие 14 дней – 11 человек. Основной причиной наступления летального исхода в первую неделю явилось развитие отека головного мозга вследствие обширного инфаркта, в последующие дни – тромбоэмболии легочной артерии. Группу контроля составили 28 человек (15 мужчин и 13 женщин) (табл.1).

По патогенетическому подтипу (использовали критерии TOAST) больных распределили следующим образом: атеротромботический – 66, кардиоэмболический – 29, лакунарный – 28, неизвестного генеза (в т.ч. сочетание нескольких возможных причин) – 32 человека. При этом атеротромботический и кардиоэмболический подтипы инсульта сопровождалась наибольшей выраженностью неврологических нарушений, а также наибольшей величиной инфаркта, по данным МРТ в день поступления. Наибольшее количество летальных исходов наблюдалось у пациентов с кардиоэмболическим инсультом – 45% от всех поступивших с данным диагнозом, с атеротромботическим – 12%. Пациенты с неустановленной причиной ИИ умирали в 28% случаев преимущественно в первую неделю пребывания в стационаре, как и пациенты с кардиоэмболическим ИИ. Среди пациентов с лакунарным подтипом ИИ не было ни одного летального исхода. В связи с улучшением из стационара досрочно вышло 14% пациентов преимущественно с лакунарным подтипом ИИ (29% пациентов с лакунарным ИИ от всех вошедших в исследование). По различным причинам переведены в другие отделения и больницы 27% пациентов, преимущественно с атеротромботическим подтипом ИИ (35% от всех вошедших в исследование пациентов с данным подтипом ИИ).

Основными сосудистыми заболеваниями у всех пациентов, включенных в исследование, были артериальная гипертензия и атеросклероз. До развития ИИ у них отмечены: высокая частота курения, злоупотребление алкоголем, неэффективная стратегия контроля артериального давления, неэффективное лечение хронической ишемической болезни сердца и сахарного диабета. В подавляющем большинстве случаев неэффективный контроль факторов сердечно-сосудистого риска был связан с низкой комплаентностью. Сахарный диабет ассоциировался с атеротромботическим и лакунарным подтипами инсульта. Мерцательная аритмия и злоупотребление алкоголем – с кардиоэмболическим.

Таблица 1: Характеристика выборки

Группа/пол	Мужчины		Женщины	
	Кол-во	Возраст, лет	Кол-во	Возраст, лет
Контроль	13	58,1±6,5	15	67,7±6,8
Исследование	74	58,1±6,4	81	70,5±8,6

В неврологическом статусе у всех больных выявлены различной степени двигательные нарушения (контралатеральные гемипарезы или монопарезы), нарушения чувствительности, центральные парезы лицевого и подъязычного нервов. Также выявляли нарушения речи в виде афазии и дизартрии, незначительно выраженные нарушения гнозиса и праксиса.

Степень тяжести инсульта по шкале оценки неврологического статуса (NIHSS) при поступлении в стационар составила 11,7±4,8 баллов. Степень функциональных нарушений по шкале Бартел – 48,2±27,6 баллов. При этом наибольшая тяжесть неврологических проявлений при поступлении была отмечена у пациентов, перенесших инсульт по кардиоэмболическому типу – 16,3±1,9 и 18,9±20,7 по шкалам NIHSS и Бартел соответственно.

Концентрация sFasL в группе контроля составила 208±67 пг/мл, что достоверно отличалось от группы исследования на 1 сут (337±193 пг/мл, $p<0,01$), 7 сут (472±254 пг/мл, $p<0,01$) и 21 сут (570±245 пг/мл, $p<0,01$). Концентрация sFas в группе контроля была равна 92±27 пг/мл. В группе исследования по сравнению с контролем достоверные отличия выявлены на 1 сут (114±56 пг/мл, $p<0,01$), 7 сут (167±72 пг/мл, $p<0,01$) и 21 сут (205±80 пг/мл, $p<0,01$). Отношение sFasL к sFas в группе контроля получено равным 2,26±0,32, что достоверно отличалось от группы контроля во все сроки исследования: на 1 сут (2,93±1,02, $p<0,01$), на 7 сут (2,76±0,97, $p<0,01$) и на 21 сут (2,82±0,90, $p<0,01$).

По результатам ретроспективного исследования зависимости тяжести исхода (NIHSS на 21 сут) от концентраций sFasL, sFas и их отношения на 1 сут отмечается выраженная кластеризация по значениям отношений sFasL/sFas (рис. 1А, В, С). На графике (рис. 1А) зависимости sFasL/sFas на 1 сут от NIHSS на 21 сут показано, что sFasL/sFas принимает значения 2,11±0,58 при относительно низком уровне неврологического дефицита на 21 сут (NIHSS≤5), что достоверно не отличается от значений для контрольной группы 2,26±0,32, в то время как для пациентов с относительно неблагоприятным исходом (NIHSS>5) отношение sFasL/sFas принимает значения 3,70±0,6 при достоверном отличии ($p<0,01$) от значений для контрольной группы и значений для благоприятного исхода ($p<0,01$). Пороговое значение уровня неврологического дефицита (NIHSS=5) получено в результате проведения кластерного анализа отношения sFasL/sFas на 1 сут в зависимости от NIHSS на 21 сут. Группе пациентов, чьи данные распределились в 1-й кластер, присвоили название «группа с благоприятным исходом», 2-й кластер «группа с неблагоприятным исходом». После кластерного анализа снова провели дисперсионный анализ по всем исследуемым показателям с учетом выделенных групп.

В группе пациентов с благоприятным исходом ИИ концентрация sFasL достоверно отличалась от группы контроля во все сроки исследования ($p<0,01$), на 1 сутки она была равна 303±150 пг/мл, на 7 сутки – 347±200 пг/мл, на 21 – 482±232 пг/мл. В группе пациентов с неблагоприятным исходом концентрация sFasL также достоверно отличалась от группы контроля во все сроки исследования и составляла 459±207 пг/мл, 657±229 пг/мл, 697±209 пг/мл на 1, 7 и 21 сут соответственно (рис. 2).

Концентрация sFas достоверно отличалась от группы контроля во все сроки исследования как в группе пациен-

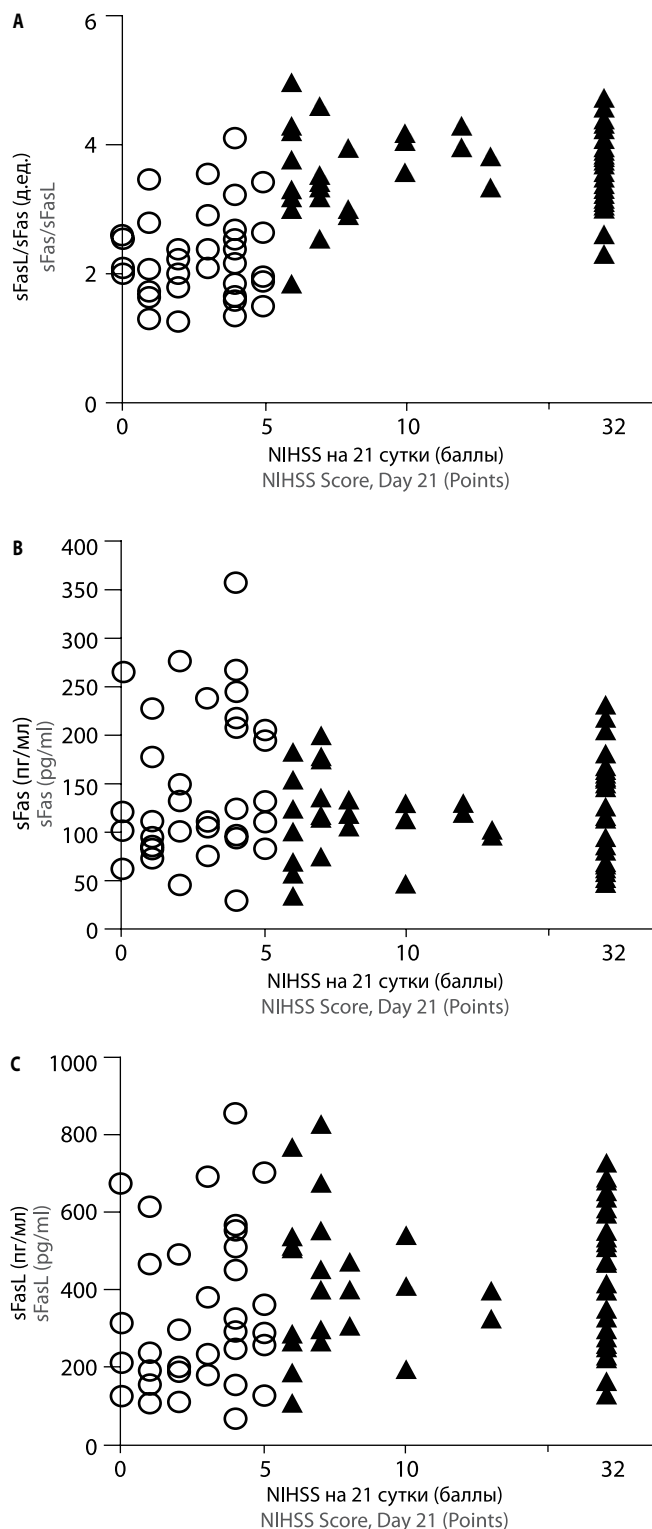


Рис. 1. Ретроспективный анализ зависимости тяжести исхода ИИ (NIHSS на 21 сут) от концентраций sFasL (А), sFas (В) и их отношения (С) на 1 сут (белые кружочки – пациенты с благоприятным исходом, черные треугольники – с неблагоприятным)

Fig. 1. Retrospective analysis of the dependence between the severity of the outcome of ischemic stroke (NIHSS on day 21) and sFasL (A), sFas concentrations (B) and their ratio (C) on day 1 (the number of patients with favorable and unfavorable outcome is shown with white circles and black triangles, respectively)

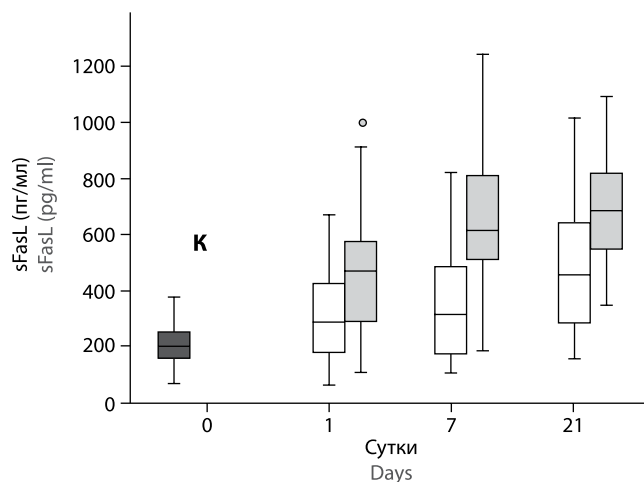


Рис. 2. Концентрация sFasL у пациентов после ИИ с благоприятным (белые ящики), неблагоприятным (серые ящики) исходом и в группе контроля (К)

Fig. 2. sFasL concentration in patients after ischemic stroke with favorable (white boxes) and unfavorable outcomes (gray boxes) and in the control group (K)

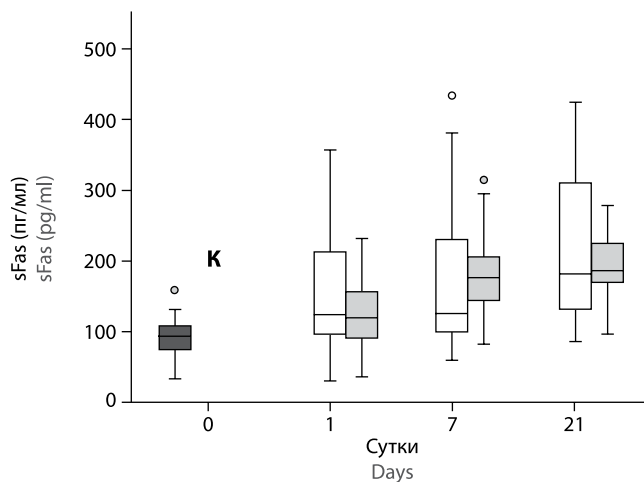


Рис. 3. Концентрация sFas у пациентов после ИИ с благоприятным (белые ящики), неблагоприятным (серые ящики) исходом и в группе контроля (К)

Fig. 3. sFas concentration in patients after ischemic stroke with favorable (white boxes) and unfavorable outcomes (gray boxes) and in the control group (K)

тов с благоприятным, так и с неблагоприятным исходом ($p < 0,01$). В группе пациентов с благоприятным исходом ИИ концентрация sFas составила 149 ± 78 пг/мл, 180 ± 102 пг/мл, 216 ± 97 пг/мл соответственно на 1, 7 и 21 сут, для группы с неблагоприятным исходом – 122 ± 47 пг/мл на 1 сут, 179 ± 50 пг/мл на 7 сут, 190 ± 42 пг/мл на 21 сут исследования (рис. 3).

Математическое ожидание отношения sFasL к sFas на 1 сутки исследования для пациентов с благоприятным исходом составило $2,11 \pm 0,58$ и достоверно от группы контроля не отличалось, тогда как для пациентов с неблагоприятным исходом ИИ – $3,70 \pm 0,60$, $p < 0,01$ (рис. 4). В остальные сроки исследования получены следующие значения показателя для группы с благоприятным исходом: $1,96 \pm 0,57$

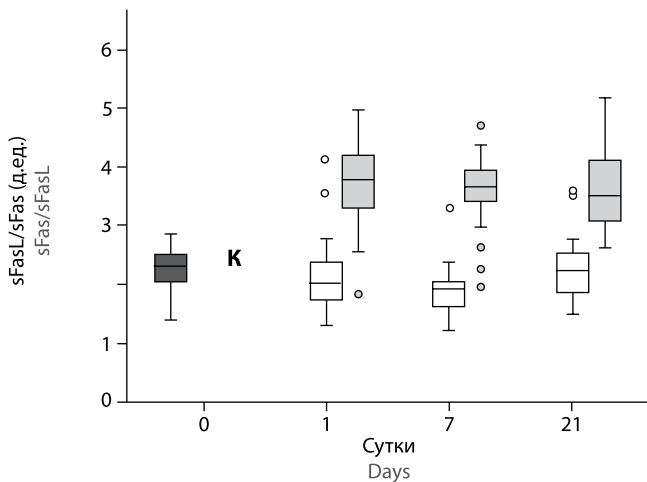


Рис. 4. Соотношение концентраций sFasL и sFas у пациентов после ИИ с благоприятным (белые ящики), неблагоприятным (серые ящики) исходом и в группе контроля (К)

Fig. 4. The ratio between sFasL and sFas concentrations in patients after ischemic stroke with favorable (white boxes) and unfavorable outcomes (gray boxes) and in the control group (K)

на 7 ($p < 0,01$) и $2,24 \pm 0,49$ на 21 сут ($p > 0,05$); для группы с неблагоприятным исходом: $3,63 \pm 0,57$, $3,65 \pm 0,67$ на 7 и 21 сут соответственно ($p < 0,01$).

Клинические примеры

Пациент К.Б., 75 лет. Диагноз: цереброваскулярная болезнь: инфаркт головного мозга от 01.02.2012 г. в бассейне левой средней мозговой артерии. Гипертоническая болезнь III степени, риск 4. Нарушение липидного обмена. Сахарный диабет 2 типа.

При поступлении: состояние средней степени тяжести. В сознании, ориентирован. Моторная афазия. Центральный парез лицевого нерва справа. Язык девирует вправо. Правосторонний гемипарез до 2 баллов. Правосторонняя гемипарестезия. Балл по шкале оценки тяжести неврологического дефицита NIHSS – 12. Соотношение на 1 сут $sFasL/sFas = 162,42/121,59 = 1,34$.

На 21 сут при выписке: состояние удовлетворительное. В сознании, ориентирован, контактен. Элементы моторной афазии. Асимметрия лица в виде сглаженности правой носогубной складки. Правосторонний гемипарез до 4 баллов. Балл по шкале оценки тяжести неврологического дефицита NIHSS – 4.

Пациент Л.М., 78 лет. Диагноз: цереброваскулярная болезнь: инфаркт головного мозга от 01.02.2012 г. в бассейне левой средней мозговой артерии. Гипертоническая болезнь III степени, риск 4. Нарушение липидного обмена.

При поступлении: состояние средней степени тяжести. В сознании, ориентирован. Сенсомоторная афазия. Центральный парез лицевого нерва справа. Язык девирует вправо. Правосторонний гемипарез до 2 баллов в руке, до 3 баллов в ноге. Правосторонняя гемипарестезия. Балл по шкале оценки тяжести неврологического дефицита NIHSS – 11. Соотношение на 1 сут $sFasL/sFas = 542,09/129,82 = 4,18$.

На 21 сут пребывания в стационаре: состояние средней степени тяжести. В сознании, ориентирован. Сенсомоторная афазия. Центральный парез лицевого нерва справа. Язык девирует вправо. Правосторонний гемипарез до 3 баллов. Правосторонняя гемипарестезия. Балл по шкале оценки тяжести неврологического дефицита NIHSS – 10.

Обсуждение

В данной работе впервые на достаточно однородной и значительной по объему выборке показана достоверная зависимость исхода острого периода ИИ от концентраций молекул sFasL и sFas в периферической крови и их соотношения. В литературе описаны подобные попытки, однако на значительно меньших выборках пациентов и без вычисления отношения sFasL/sFas. В этих исследованиях можно выделить два временных этапа. Первый, когда было открыто наличие рецепторов Fas на мембране нервных клеток головного мозга. Тогда Fas однозначно расценивался как индуктор апоптоза [16]. Клинические исследования того периода в основном показывают корреляцию концентрации белков системы Fas с объемом инфаркта на небольших выборках – их результаты не противоречат результатам нашего исследования [17]. Затем были экспериментальные попытки использования блокаторов FasL для терапии ИИ [18, 19]. На сегодняшний день выявлены и доказаны другие эффекты «индукторов» апоптоза: воспаление, пролиферация, спраунтинг [10]. С этим связана вторая волна нарастающего интереса к системе Fas-рецептор – Fas-лиганд, а также попыток клинического применения полученных результатов. Наше исследование показало, что независимо от исхода острого периода ИИ, концентрации как sFasL, так и sFas были достоверно выше группы контроля. При этом между указанными группами на 1 сут различия были незначимы, что говорит о невозможности использования этих параметров для прогноза. Отношение sFasL/sFas у лиц с благоприятным исходом ИИ не отличается на 1 сут от контрольной группы, а у лиц с неблагоприятным исходом достоверно выше значений как контрольной группы, так и группы пациентов, чей балл по шкале NIHSS на 21 сут был больше 5. Также нами показано наличие более сильной связи между прогнозом заболевания и отношением sFasL/sFas на 1 сут, нежели между отдельно взятыми концентрациями и выраженностью неврологического дефицита при поступлении пациента в стационар. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что данный показатель sFasL/sFas имеет клиническую значимость и может быть использован как прогностический. К тому же выявленная тенденция к росту отношения sFasL/sFas на 21 сут исследования у пациентов с благоприятным исходом ИИ на фоне некоторого снижения данного показателя у пациентов с неблагоприятным исходом ИИ может быть результатом участия системы Fas в процессах восстановления после ИИ, что демонстрирует, как ее плеiotропный эффект отражается на клиническом течении заболевания.

Выводы

Клиническое течение ИИ влияет на концентрацию исследованных параметров sFasL и sFas.

Прогностическую значимость имеет величина sFasL/sFas на 1 сут после развития ИИ, что может быть использовано в клинической практике при определении стратегии лечения.

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

Список литературы

- Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M. et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119(3): e21–e181. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191261. PMID: 19075105.
- Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update a report from the American heart association. *Circulation* 2012; 125(1): e2–e220. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046. PMID: 22179539.
- Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013; 5: 4–10. PMID: 23739494.
- Карпова Е.Н., Муравьев К.А., Муравьева В.Н. и др. Эпидемиология и факторы риска развития ишемического инсульта. *Современные проблемы науки и образования* 2015; 4: 1–9.
- Пирадов М.А., Танашян М.М., Домашенко М.А. и др. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015; 9 (1): 41–50.
- Стаховская Л.В., Шеховцова К.В., Рожкова Т.И. и др. Сравнительный анализ качества медицинской помощи больным с инсультом на догоспитальном этапе в разных городах Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2010; 9(2): 36–41. PMID: 21462439.
- Танашян М.М., Раскуражев А.А., Шабалина А.А. и др. Биомаркеры церебрального атеросклероза: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015; 9(3): 20–25.
- Cadena S.G., Massieu L. Caspases and their role in inflammation and ischemic neuronal death. *Focus on caspase-12. Apoptosis* 2016; 21(7): 763–777. DOI: 10.1007/s10495-016-1247-0. PMID: 27142195.
- Shabanzadeh A.P., D'Onofrio P.M., Monnier P.P., Koeberle P.D. Targeting caspase-6 and caspase-8 to promote neuronal survival following ischemic stroke. *Cell Death Dis* 2015; 6: 1–13. DOI: 10.1038/cddis.2015.272. PMID: 26539914.
- Сергеева С.П., Савин А.А., Литвицкий П.Ф. Роль системы Fas в патогенезе ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2016; 116 (3–2): 3–8. PMID: 27296794.
- Niu F.N., Zhang X., Hu X.M. et al. Targeted mutation of Fas ligand gene attenuates brain inflammation in experimental stroke. *Brain, behavior, and immunity* 2012; 26(1): 61–71. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.07.235. PMID: 21802508.
- Hoke M., Schillinger M., Zorn G. et al. The prognostic impact of soluble apoptosis-stimulating fragment on mortality in patients with carotid atherosclerosis. *Stroke* 2011; 42: 2465–2470. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.611301. PMID: 21757675.
- Mahovic D., Zurak N., Lakusic N. et al. The dynamics of soluble Fas/APO 1 apoptotic biochemical marker in acute ischemic stroke patients. *Advances in medical sciences* 2013; 58(2): 298–303. DOI: 10.2478/ams-2013-0014. PMID: 24277959.
- Brott T., Adams H.P., Olinger C.P. et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20(7): 864–870. PMID: 2749846.
- Sulter G., Steen C., De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke* 1999; 30(8): 1538–1541. PMID: 10436097.
- Martin-Villalba A., Herr I., Jeremias I. et al. CD95 ligand (Fas-L/APO-1L) and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand mediate ischemia-induced apoptosis in neurons. *The Journal of neuroscience* 1999; 19(10): 3809–3817. PMID: 10234013.
- Maas M.B., Furie K.L. Molecular biomarkers in stroke diagnosis and prognosis. *Biomarkers in medicine* 2009; 3(4): 363–383. DOI: 10.2217/bmm.09.30. PMID: 20160867.
- Blankenberg F.G., Kalinyak J., Liu L. et al. 99mTc-HYNIC-annexin V SPECT imaging of acute stroke and its response to neuroprotective therapy with anti-Fas ligand antibody. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2006; 33(5): 566–574. DOI: 10.1007/s00259-005-0046-6. PMID: 16477433.
- Sairanen T., Karjalainen-Lindsberg M.L., Paetau A. et al. Apoptosis dominant in the periinfarct area of human ischaemic stroke – a possible target of antiapoptotic treatments. *Brain* 2006; 129(1): 189–199. DOI: 10.1093/brain/awh645. PMID: 16272167.

References

- Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M. et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119(3): e21–e181. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191261. PMID: 19075105.
- Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update a report from the American heart association. *Circulation* 2012; 125(1): e2–e220. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046. PMID: 22179539.
- Stakhovskaya L.V., Klochikhina O.A., Bogatyreva M.D., Kovalenko V.V. [Epidemiology of stroke in the Russian Federation: results of territory's population registry (2009–2010)]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2013; 113(5): 4–10. PMID: 23739494. (In Russ).
- Karpova E.N., Murav'ev K.A., Murav'eva V.N. et al. [Epidemiology and risk factors of stroke]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2015; 4: 1–9. (In Russ).
- Piradov M.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A. et al. [Neuroprotection in cerebrovascular diseases: is it the search for life on Mars or a promising trend of treatment? Part 1. Acute stroke]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii* 2015; 9 (1): 41–50. (In Russ).
- Stakhovskaya L.V., Shekhovtsova K.V., Rozhkova T.I. et al. [Medical service to patients with stroke at the prehospital stage in different cities of the Russian Federation]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2010; 110 (9 Pt 2): 36–41. PMID: 21462439. (In Russ).
- Tanashyan M.M., Raskurazhev A.A., Shabalina A.A. et al. [Biomarkers of cerebral atherosclerosis: the capabilities of early diagnosis and prognosis of individual risk]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii* 2015; 9(3): 20–25. (In Russ).
- Cadena S.G., Massieu L. Caspases and their role in inflammation and ischemic neuronal death. *Focus on caspase-12. Apoptosis* 2016; 21(7): 763–777. DOI: 10.1007/s10495-016-1247-0. PMID: 27142195.
- Shabanzadeh A.P., D'Onofrio P.M., Monnier P.P., Koeberle P.D. Targeting caspase-6 and caspase-8 to promote neuronal survival following ischemic stroke. *Cell Death Dis* 2015; 6: 1–13. DOI: 10.1038/cddis.2015.272. PMID: 26539914.
- Sergeeva S.P., Savin A.A., Litvitskiy P.F. [A role of the Fas system in the pathogenesis of ischemic stroke]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2016; 116 (3 Pt 2): 3–8. PMID: 27296794. (In Russ).
- Niu F.N., Zhang X., Hu X.M. et al. Targeted mutation of Fas ligand gene attenuates brain inflammation in experimental stroke. *Brain, behavior, and immunity* 2012; 26(1): 61–71. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.07.235. PMID: 21802508.
- Hoke M., Schillinger M., Zorn G. et al. The prognostic impact of soluble apoptosis-stimulating fragment on mortality in patients with carotid atherosclerosis. *Stroke* 2011; 42: 2465–2470. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.611301. PMID: 21757675.
- Mahovic D., Zurak N., Lakusic N. et al. The dynamics of soluble Fas/APO 1 apoptotic biochemical marker in acute ischemic stroke patients. *Advances in medical sciences* 2013; 58(2): 298–303. DOI: 10.2478/ams-2013-0014. PMID: 24277959.
- Brott T., Adams H.P., Olinger C.P. et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20(7): 864–870. PMID: 2749846.
- Sulter G., Steen C., De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke* 1999; 30(8): 1538–1541. PMID: 10436097.
- Martin-Villalba A., Herr I., Jeremias I. et al. CD95 ligand (Fas-L/APO-1L) and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand mediate ischemia-induced apoptosis in neurons. *The Journal of neuroscience* 1999; 19(10): 3809–3817. PMID: 10234013.
- Maas M.B., Furie K.L. Molecular biomarkers in stroke diagnosis and prognosis. *Biomarkers in medicine* 2009; 3(4): 363–383. DOI: 10.2217/bmm.09.30. PMID: 20160867.
- Blankenberg F.G., Kalinyak J., Liu L. et al. 99mTc-HYNIC-annexin V SPECT imaging of acute stroke and its response to neuroprotective therapy with anti-Fas ligand antibody. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2006; 33(5): 566–574. DOI: 10.1007/s00259-005-0046-6. PMID: 16477433.
- Sairanen T., Karjalainen-Lindsberg M.L., Paetau A. et al. Apoptosis dominant in the periinfarct area of human ischaemic stroke – a possible target of antiapoptotic treatments. *Brain* 2006; 129(1): 189–199. DOI: 10.1093/brain/awh645. PMID: 16272167.

Информация об авторах: Сергеева Светлана Павловна — канд. мед. наук, доц. кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: svetlanapalna@mail.ru;
Савин А.А. — проф. каф. нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ;
Архипов В.В. — нач. отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии ФГБУ НЦЭСНП МЗ РФ, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней леч. фак. ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ;
Гульятеев М.М. — вед. науч. сотр. Лаб. патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ;
Бреславич И.Д. — асп. каф. патофизиологии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ;
Литвицкий П.Ф. — зав. каф. патофизиологии ГБОУ ВПО ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ.

Information about the authors: Svetlana P. Sergeeva, PhD, Associate Professor, Department of Physiopathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation. Russia, 119991, ul. Trubetskaya, 8-2.; +79175523348, svetlanapalna@mail.ru;
Aleksy A. Savin, D. Sci (Med.), Prof. of the Neurology Department, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation, Moscow, Russia;
Vladimir V. Arkhipov, Prof. of the Clinical Pharmacology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation, Moscow, Russia;
Maksim M. Gul'tyaev, Senior Researcher, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation, Moscow, Russia;
Ilya D. Breslavich, PhD Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation, Moscow, Russia;
Petr F. Litvitskii, Head of the Department of Physiopathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Для цитирования: Сергеева С.П., Савин А.А., Архипов В.В. и др. Прогнозирование исхода острого периода ишемического инсульта: роль маркеров апоптоза. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017; 11(1): 21–27.

For citation: Sergeeva S.P., Savin A.A., Arkhipov V.V. et al. [Prediction of the outcome of the acute phase of ischemic stroke: the role of apoptotic markers]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017; 11(1): 21–27. (In Russ.)

Внутрибольничный инсульт у пациентов кардиохирургического профиля

П.А. Филимонова¹, Л.И. Волкова¹, А.М. Алашеев², Е.А. Гричук²

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург, Россия;

²ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Россия

Введение. В структуре внутрибольничных инсультов многопрофильного стационара лидирующее положение занимают инсульты у пациентов кардиохирургического профиля. По данным литературы, частота инсульта от 0,2–0,4% для перкутанных операций на сердце до 16% после операций на клапанах сердца.

Цель исследования. Выявить факторы риска инсульта у пациентов кардиохирургического профиля, в т.ч. в зависимости от варианта оперативного вмешательства.

Материалы и методы. Группа исследования составила 58 случаев ОНМК у пациентов кардиохирургического отделения — 30,5% от общего количества зарегистрированных за 5-летний период (2011–2016 гг.) внутрибольничных инсультов.

Результаты. В группе исследования преобладал ишемический инсульт (54 пациентов; 93,1%, $p < 0,001$), у четырех пациентов (6,9%) наблюдалась ТИА. Наибольшее число инсультов произошло у пациентов, перенесших шунтирующие операции на сердце (23 пациента, 41,1%) и операции по протезированию клапанов сердца — 25 случаев (44,6%), в 21,4% (12 случаев) ОНМК произошло после протезирования митрального клапана в сочетании с аннулопластикой трикуспидального клапана. Большинство инсультов развивалось в первые трое суток после оперативных вмешательств (36 пациентов, 64,3%, $p < 0,05$).

Заключение. Пациенты кардиохирургического профиля, особенно после шунтирующих операций на сердце и операций по протезированию клапанов сердца, в первые трое суток требуют динамического контроля гемодинамики и тромбоэластограммы с целью профилактики инсульта. Несмотря на раннее выявление внутрибольничных инсультов, всем пациентам системный тромболитизис был противопоказан. Для данной категории больных лечебной процедурой выбора должна рассматриваться механическая тромбэктомия.

Ключевые слова: внутрибольничный инсульт, послеоперационный инсульт, осложнения кардиохирургических операций, механическая тромбэктомия.

In-hospital stroke in patients after cardiovascular surgery

Polina A. Filimonova¹, Larisa I. Volkova¹, Andrey M. Alashev², Elena A. Grichuk²

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

²Regional Clinical Hospital no. 1, Yekaterinburg, Russia

Introduction. Strokes in patients managed at the department of cardiovascular surgery hold a leading position among all in-hospital strokes in multispeciality hospitals. According to the literature, the prevalence of stroke ranges from 0.2–0.4% for percutaneous cardiac interventions to 16% after heart valve surgeries.

Objective. To reveal the stroke risk factors in patients managed at the department of cardiovascular surgery, including depending on the type of surgical intervention.

Materials and methods. The study group included 58 cases of acute cerebrovascular accidents (ACVA) in patients at the department of cardiovascular surgery, amounting to 30.5% of the total amount of in-hospital strokes recorded over 5 years (2011–2016).

Results. Ischemic stroke was prevalent in the study group (54 patients; 93.1%, $p < 0.001$); four (6.9%) patients had transient ischemic attacks. The largest number of strokes occurred in patients who had undergone heart bypass (23 patients, 41.1%) and heart valve replacement surgeries (25 patients, 44.6%); in 12 (21.4%) patients, ACVA occurred after mitral valve replacement combined with tricuspid annuloplasty. In most cases, stroke developed within the first three days after surgical intervention (36 patients, 64.3%, $p < 0.05$).

Conclusions. Patients who had undergone cardiovascular interventions, especially after heart bypass and heart valve replacement surgeries, require hemodynamic monitoring and thromboelastography during the first 3 days to prevent a stroke. Despite the early detection of in-hospital strokes, systemic thrombolytic therapy was contraindicated for all patients. Mechanical thrombus extraction should be treatment of choice for this category of patients.

Keywords: in-hospital stroke, postoperative stroke, complications of cardiac operations, mechanical thrombus extraction.

Введение

В структуре внутрибольничных инсультов многопрофильного стационара лидирующее положение занимают инсульты у пациентов кардиохирургического профиля. Частота церебральных осложнений, по данным литературы, достигает 5% после шунтирующих операций и 16% у пациентов, переносивших операцию на клапанах сердца [1–5]. Частота осложнений после перкутанных вмешательств на сердце относительно низкая: 0,2–0,4%, однако развитие инсульта у данной категории больных остается одной из ведущих причин нарушения качества жизни и летальности в послеоперационном периоде [6–8].

Цель исследования — анализ факторов риска развития острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), патогенетических особенностей инсульта у пациентов кардиохирургического профиля, а также вариантов кардиохирургических оперативных вмешательств, осложнившихся развитием ОНМК.

Материал и методы исследования

Исследование проведено путем про- и ретроспективного анализа медицинской документации (истории болезни, выписки), а также клинико-анамнестических данных, объективных лабораторно-инструментальных диагностических исследований пациентов, получавших лечение в кардиохирургических отделениях на базе ГБУЗ СО «СОКБ № 1» за период с 1 января 2011 по 1 января 2016 гг. Критериями включения пациентов в исследование явились случаи ОНМК, развившиеся у пациентов за период госпитализации в многопрофильном стационаре. В работе использована классификация патогенетических вариантов инсульта TOAST, шкала Национального института здоровья (NIHSS), модифицированная шкала Рэнкина, индекс мобильности Ривермид. Группа исследования составила 58 случаев ОНМК у пациентов кардиохирургического отделения — 30,5% от общего количества зарегистрированных за 5-летний период (2011–2016 гг.) внутрибольничных инсультов.

Результаты

Всего за указанный выше период на базе двух кардиохирургических отделений было зафиксировано 58 случаев развития ОНМК у пациентов, проходивших лечение в кардиохирургическом отделении; в большинстве случаев — 56 (96,6%) ОНМК развилось в послеоперационном периоде. Доля пациентов кардиохирургического профиля составила 30,5% от общего количества зарегистрированных за 5-летний период внутрибольничных инсультов.

Среди пациентов, перенесших ОНМК, незначительно преобладали пациенты мужского пола — 31 пациент (53,5%), пожилого (46,5%) и среднего возраста (41,4%). Частота возникновения инсульта у пациентов в молодом и среднем возрасте (до 59 лет) была сопоставима с пациентами старших возрастных категорий (после 60 лет включительно) и составила 48,3% и 51,7% случаев соответственно. Возрастная медиана у женщин — 62,0 года, что было сопоставимо с мужчинами (медиана — 61,0 год).

Среди всех кардиохирургических пациентов преобладал ишемический инсульт (54 пациента, 93,1% случаев, $p < 0,001$), у четверых пациентов (6,9% случаев) наблюдалась транзиторная ишемическая атака (ТИА). По патогенети-



Рис. 1. Патогенетический подтип ОНМК по классификации TOAST

Fig. 1. Pathogenetic subtype of ACVA according to the TOAST classification

ческому варианту ишемического инсульта у большинства (40 пациентов, 74,1%) наблюдался кардиоэмболический инсульт, атеротромботический вариант инсульта выявлен только у 5 пациентов (9,3%), по одному случаю (1,9%) приходится на лакунарный и криптогенный подтипы инсульта, другие причины инсульта были зарегистрированы у 7 пациентов (12,96%), в т.ч. гемодинамический — у одного пациента (1,9%). Среди пациентов с ТИА ($n=4$) также преобладал кардиоэмболический подтип (у 3 пациентов, 75%), у одного пациента наблюдался атеротромботический подтип развития ТИА (25%). Преимущественное развитие кардиоэмболического подтипа инсульта, безусловно, является следствием кардиохирургической патологии. Важно отметить большой процент пациентов (11,1%), имевших несколько конкурирующих причин для развития ишемического инсульта (рис. 1).

Ведущими факторами риска развития кардиоэмболического типа инсульта по TOAST (табл. 1) были нарушения ритма сердца — выявлены у 50% (29 пациентов). Большинство из них имели фибрилляцию предсердий (21 пациент, 72,4%), трепетание предсердий — у троих пациентов (10,3%), синдром Фредерика — у одного пациента (3,5%). АВ-блокада 1 степени выявлена у троих пациентов (10,3%), пароксизмальная форма суправентрикулярной тахикардии у одного пациента (3,5%). Аневризма левого желудочка обнаружена у троих пациентов (5,2%), у одной пациентки выявлен инфекционный эндокардит (1,7%). По данным эхокардиографии, увеличение одной и более полостей сердца зафиксировано у 36 больных (62,1%). Пороки клапанов выявлены у 32 пациентов (55,2%).

Факторами риска развития атеротромботического типа инсульта по TOAST явились: артериальная гипертензия, дислипидемия и ишемическая болезнь сердца (табл. 2).

Так, большинство пациентов имели артериальную гипертензию (45 пациентов, 77,6%), при этом у большинства (28 пациентов, 48,3%) артериальная гипертензия была 3 степени. Дислипидемия наблюдалась у 40 пациентов (68,9%). Инсульт в анамнезе — у девяти пациентов (15,5%), ТИА — у одного пациента (1,7%). Хроническое нарушение мозгового кровообращения (ХНМК) — у 10 (17,2%) пациентов. Ишемическая болезнь сердца зафиксирована

Таблица 1. Факторы риска кардиоэмболического инсульта по TOAST

№	Фактор риска	Во всей исследуемой группе (n=58)		В группе пациентов с кардиоэмболическим подтипом инсульта (n=43)	
		Абс. знач.	%	Абс. знач.	%
1	Нарушения ритма сердца,	29	50	27	62,8
	из них:				
	– фибрилляция предсердий	21	72,4	19	70,4
	– трепетание предсердий	3	10,3	3	11,1
	– синдром Фредерика	1	3,5	1	3,7
	– АВ-блокада 1 степени	3	10,3	3	11,1
	– пароксизмальная форма суправентрикулярной тахикардии	1	3,5	1	3,7
2	Пороки клапанов сердца	32	55,2	29	67,4
3	Аневризма левого желудочка	3	5,2	1	2,3
4	Увеличение камер сердца (по данным эхокардиографии)	36	62,1	36	100

Таблица 2. Факторы риска атеротромботического инсульта по TOAST

№	Фактор риска	Во всей исследуемой группе (n=58)		В группе пациентов с атеротромботическим подтипом инсульта (n=6)	
		Абс. знач.	%	Абс. знач.	%
1	Артериальная гипертензия	45	77,6	6	100
2	Дислипидемия	40	68,9	6	100
3	Курение	10	17,2	2	33,3
4	Сахарный диабет/нарушение толерантности к глюкозе	11	18,9	0	0
5	ОНМК в анамнезе	10	17,2	2	33,3
	ХНМК	10	17,2	4	66,6
6	Аневризма аорты	5	8,6		
7	Ишемическая болезнь сердца	33	56,9	6	100
	Инфаркт миокарда в анамнезе	15	25,9	5	83,3
	Острый инфаркт миокарда	2	3,5	0	0
8	Гипертрофия миокарда левого желудочка (по данным УЗИ)	47	81,0	6	100

у 33 пациентов (56,9%). В анамнезе у 15 пациентов выявлен перенесенный инфаркт миокарда (25,9%), а двое пациентов (3,5%) перенесли острый инфаркт миокарда. По данным эхокардиографии, гипертрофия миокарда левого желудочка выявлена у большинства пациентов – 47 пациентов (81,0%). Так, среднее значение толщины межжелудочковой перегородки составила 13,28 мм, задней стенки левого желудочка – 12,0 мм. Сахарный диабет был выявлен у девяти пациентов (15,5%), при этом все пациенты имели сахарный диабет второго типа и у половины (5 пациентов) был инсулинозависимый сахарный диабет. Нарушение толерантности к глюкозе выявлено у двоих пациентов (3,5%). Курение зафиксировано только у 10 больных (17,2%), средний стаж составил 36 лет.

Гемодинамический инсульт наблюдался у одного пациента (1,7%), однако во всей исследуемой группе имелись факторы риска развития гемодинамических нарушений, которые могли способствовать развитию как атеротромботического, так и кардиоэмболического инсультов. Проявления хронической сердечной недостаточности (ХСН) были зафиксированы у 54 пациентов (93,1%). Преобладала ХСН III и IV функционального классов (26 пациентов; 44,8%), ХСН II функционального класса была выявлена у 24 пациентов (41,4%). Легочная гипертензия зафиксирована

у 10 больных (17,2%). По данным эхокардиографии, снижение фракции выброса зарегистрировано у 16 пациентов (27,6%), среднее значение фракции выброса в исследуемой группе составило 57,5%.

Обсуждение

Таким образом, наиболее часто у пациентов кардиохирургического профиля были выявлены следующие факторы риска развития ОНМК: артериальная гипертензия, чаще тяжелой степени, с признаками гипертрофии миокарда левого желудочка; различные варианты ишемической болезни сердца с инфарктами миокарда в анамнезе и разнообразными нарушениями ритма сердца, преимущественно в виде фибрилляции и трепетания предсердий, с хронической сердечной недостаточностью; пороки клапанов сердца; дислипидемия.

При анализе бассейна, в котором произошло ОНМК, выявлено, что большинство пациентов имели ОНМК в каротидном бассейне (69%, 40 случаев) с одинаковой частотой как в левом, так и в правом каротидных бассейнах (по 34,5%). У 11 пациентов (19%) ишемический инсульт развился в нескольких бассейнах, что характерно для кардиоэмболического или гемодинамического вариантов инсульта.

Нейровизуализация проведена в 100% случаев. У 54 пациентов (93,1%) с инсультом подтвержден диагноз и визуализирован очаг ишемии. У четырех пациентов с ТИА изменений на КТ и МРТ выявлено не было.

В 56 случаях (96,6%) развитию ОНМК предшествовали оперативные вмешательства, только у двоих пациентов (3,4%) инсульт произошел до операции. У данных пациентов в связи с запланированным оперативным вмешательством была отменена предшествующая антиагрегантная и антикоагулянтная терапия, у обоих в последующем выявлен кардиоэмболический генез инсульта по TOAST.

При анализе оперативных вмешательств (табл. 3) максимальное количество послеоперационных ОНМК произошло у пациентов после аорто- и маммарокоронарного шунтирования (23 пациентов, 41,1%), в большинстве случаев (19 пациентов, 33,9%) проводилось коронарное шунтирование, в четырех случаях (7,1%) – в сочетании с протезированием клапанов. По 12 случаев (21,4%) приходится на ОНМК после изолированного или сочетанного протезирования аортального и митрального клапанов и на протезирование митрального клапана в сочетании с аннулопластикой трикуспидального клапана. Реже церебральные осложнения наблюдались при изолированном протезировании аортального клапана (4 случая, 7,1%).

При этом у пяти кардиохирургических пациентов (8,9% от общего числа прооперированных больных) инсульт развился после операции на работающем сердце без аппарата искусственного кровообращения (off pump), двое пациентов (3,5%) были прооперированы с использованием специальных систем для наложения анастомозов с аортой без бокового отжатия ("no touch aorta"). Одному пациенту про-

ведено аорто- и маммарокоронарное шунтирование в условиях вспомогательного искусственного кровообращения. Трём пациентам (5,4%) проведено протезирование восходящего отдела и дуги аорты, что было сопряжено с крайне высокими рисками развития ОНМК. Одним из возможных способов предотвращения развития инсульта в послеоперационном периоде является перевязка ушка левого предсердия. Данная методика использовалась у одного (1,8%) пациента в исследуемой группе.

У 9 пациентов (16,1%) в послеоперационном периоде зафиксировано развитие нарушений ритма сердца, которые были расценены как патогенетическая причина развития ОНМК. У 9 пациентов (16,1%) зарегистрирована нестабильная гемодинамика в виде артериальной гипертензии с последующим развитием инсульта, что свидетельствует о необходимости тщательного мониторинга гемодинамики в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных.

Максимальное количество случаев ОНМК приходилось на первые трое суток после перенесенного оперативного вмешательства (36 пациентов, 64,3%). Так, в первые часы или сутки после операции инсульт был зафиксирован в четверти случаев (14 пациентов, 25%). На вторые и третьи сутки ОНМК развилось у 22 пациентов, что составило 37,9%. Данные о времени развития ОНМК у пациентов после оперативных вмешательств представлены на рис. 2.

С учетом полученных данных критичными по развитию ОНМК для пациентов, прооперированных по поводу кардиохирургической патологии, являются первые трое суток. Именно в этот период требуется пристальное внимание медицинского персонала с целью своевременной регистра-

Таблица 3. Взаимосвязь между типом хирургического вмешательства, характером ОНМК, летальностью в послеоперационном периоде

№	Тип операции	Инсульт	ТИА	В т.ч. летальный исход
1	Коронароангиография (у одного пациента сочеталась с вентрикулографией и зондированием полостей сердца)	2 (3,6%)	–	–
2	Шунтирующие операции на сердце, в т.ч. – аорто- и маммарокоронарное шунтирование – аорто- и маммарокоронарное шунтирование в сочетании с протезированием/аннулопластикой клапанов сердца	23 (41,1%) 19 (82,6%) 4 (17,4%)	–	1 (1,8%)
3	Протезирование клапанов сердца (митрального, аортального, митрального+аортального)	11 (19,6%)	1 (1,8%)	–
4	Протезирование митрального клапана в сочетании с аннулопластикой трикуспидального клапана	11 (19,6%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)
5	Протезирование аортального клапана и восходящего отдела аорты	3 (5,4%)	–	1 (1,8%)
6	Другие операции (каротидная эндартерэктомия, тромбэктомия правой плечевой, лучевой и локтевой артерий)	3 (5,4%)	1 (1,8%)	–
	Всего	53 (94,6%)	3 (5,4%)	3 (5,4%)

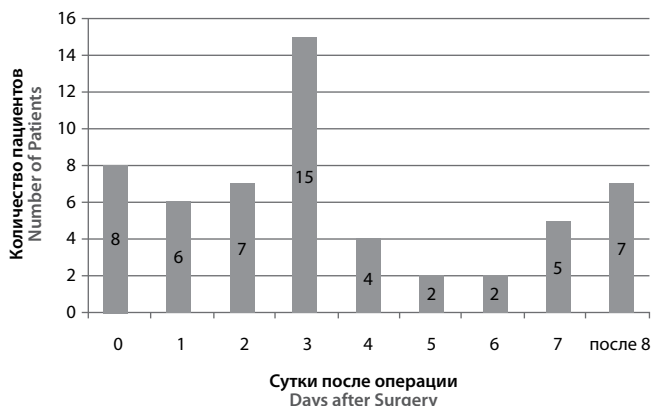


Рис. 2. Время развития ОНМК после проведенного оперативного вмешательства (56 пациентов)

Fig. 2. Time of development of ACVA after the surgical intervention (56 patients)

ции и предотвращения осложнений. Одним из важных направлений является обучение персонала распознаванию симптомов инсульта и алгоритму неотложных лечебных и диагностических мероприятий.

Летальные исходы развились только у троих пациентов (5,2%) в случаях с наиболее технически сложными и сочетанными типами оперативных вмешательств: протезирование аортального клапана в сочетании с протезированием аорты, протезирование митрального клапана в сочетании с коронарным шунтированием, а также протезирование митрального клапана в сочетании с аннулопластикой трикуспидального клапана. При этом причинами развития летальных исходов явились: сепсис (у одного пациента), полиорганная недостаточность (у двоих пациентов), отек и дислокация срединных структур головного мозга при сочетанной патологии: развитие обширного очага ишемии

головного мозга и острого инфаркта миокарда (у одного пациента).

Большинство пациентов (48 случаев, 82,8%) были переведены в специализированное отделение для лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, 10 пациентов (17,2%) получали дальнейшее лечение в условиях кардиохирургического стационара. Тромболитическая терапия не проводилась, т.к. у пациентов имелись противопоказания, основными из которых явились предшествующее оперативное вмешательство (96,6%) и малый дефицит (3,4%). Однако, части пациентов потенциально могла быть проведена механическая тромбэктомия. Так, диагностика ишемического инсульта была произведена в течение не более 30 мин от начала инсульта у 15 пациентов, в первые три часа — у 24 пациентов, в течение первых четырех часов — у 26 пациентов, в течение первых 6 час — у 31 пациента; из них не имели противопоказаний для проведения механической тромбэктомии 9 пациентов (29,0%).

Выводы

Все пациенты кардиохирургического профиля, особенно после шунтирующих и комбинированных операций на сердце, требуют динамического контроля коагулограммы и гемодинамики. Критическими для развития ОНМК являются первые трое суток — именно в этот период требуется пристальное внимание медицинского персонала с целью своевременной регистрации инсульта, выполнения алгоритма экстренных диагностических и лечебных мероприятий для предотвращения осложнений. С учетом противопоказаний для проведения системного тромболизиса лечебной процедурой выбора для данной категории пациентов может рассматриваться механическая тромбэктомия.

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

Список литературы

1. Hogue C.W., Murphy S.F., Schechtman K.B. et al. Risk Factors for Early or Delayed Stroke After Cardiac Surgery. *Circulation*. 1999; 100: 642–647. PMID: 10441102.
2. Gardner T.J., Horneffer P.J., Manolio T.A. et al. Stroke following coronary artery bypass grafting: a ten-year study. *Ann Thorac Surg*. 1985; 40: 574–581. PMID: 3878134.
3. Tuman K.J., McCarthy R.J., Najafi H. et al. Differential effects of advanced age on neurologic and cardiac risks of coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992; 104: 1510–1517. PMID: 1453714.
4. Wareing T.H., Da'vila-Roma'n V.G., Daily B.B. et al. Strategy for the reduction of stroke incidence in cardiac surgical patients. *Ann Thorac Surg*. 1993; 55: 1400–1408. PMID: 8512388.
5. Ricotta J.J., Faggioli G.L., Castilone A. et al. Risk factors for stroke after cardiac surgery. *J Vasc Surg*. 1995; 21: 359–364. PMID: 7853607.
6. Hamon M., Baron J. C., Viader F. MD et al. Periprocedural Stroke and Cardiac Catheterization. *Circulation*. 2008; 118: 678–683 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.784504. PMID: 18678784.
7. Akkerhuis K.M., Deckers J.W., Lincof A.M. et al. Risk of stroke associated with abciximab among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2001; 286: 78–82. PMID: 11434830.
8. Wong S.C., Minutello R., Hong M.K. Neurological complications following percutaneous coronary interventions: a report from the 2000–2001 New York State Angioplasty Registry. *Am J Cardiol*. 2005; 96: 1248–1250. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.06.065. PMID: 16253591.

References

1. Hogue C.W., Murphy S.F., Schechtman K.B. et al. Risk Factors for Early or Delayed Stroke After Cardiac Surgery. *Circulation*. 1999; 100: 642–647. PMID: 10441102.
2. Gardner T.J., Horneffer P.J., Manolio T.A. et al. Stroke following coronary artery bypass grafting: a ten-year study. *Ann Thorac Surg*. 1985; 40:574–581. PMID: 3878134.
3. Tuman K.J., McCarthy R.J., Najafi H. et al. Differential effects of advanced age on neurologic and cardiac risks of coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992; 104: 1510–1517. PMID: 1453714.
4. Wareing T.H., Da'vila-Roma'n V.G., Daily B.B. et al. Strategy for the reduction of stroke incidence in cardiac surgical patients. *Ann Thorac Surg*. 1993; 55: 1400–1408. PMID: 8512388.
5. Ricotta J.J., Faggioli G.L., Castilone A. et al. Risk factors for stroke after cardiac surgery. *J Vasc Surg*. 1995; 21: 359–364. PMID: 7853607.
6. Hamon M., Baron J. C., Viader F. MD et al. Periprocedural Stroke and Cardiac Catheterization. *Circulation*. 2008; 118: 678–683 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.784504. PMID: 18678784.
7. Akkerhuis K.M., Deckers J.W., Lincof A.M. et al. Risk of stroke associated with abciximab among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2001; 286: 78–82. PMID: 11434830.
8. Wong S.C., Minutello R., Hong M.K. Neurological complications following percutaneous coronary interventions: a report from the 2000–2001 New York State Angioplasty Registry. *Am J Cardiol*. 2005; 96: 1248–1250. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.06.065. PMID: 16253591.

Информация об авторах: Филимонова Полина Анатольевна — асс. кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО УГМУ МЗ России. 620146 Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29, к. 2. Тел.: +7 (343) 356-15-46, e-mail: Polinafilimonova@list.ru;
Волкова Л.И. — зав. каф. нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО УГМУ МЗ России;
Аласеев А.М. — зав. отд. острых нарушений мозгового кровообращения ГБУЗ СО «СОКБ № 1»;
Гричук Е.А. — врач-кардиолог II кардиохирургич. отд. ГБУЗ СО «СОКБ № 1».

Information about the authors: Polina A. Filimonova, Teaching Assistant, Ural State Medical University, Russia 620146, Yekaterinburg, ul. Bardina, 32-1-72, Tel. +79221891026. E-mail: Polinafilimonova@list.ru;
Larisa I. Volkova, D. Sci (Med.), Prof., Head of Department, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;
Andrey M. Alasheev, MD, PhD, Head of Department, Regional Clinical Hospital no. 1, Yekaterinburg, Russia;
Elena A. Grichuk, MD, Cardiologist, Regional Clinical Hospital no. 1, Yekaterinburg, Russia.

Для цитирования: Филимонова П.А., Волкова Л.И., Аласеев А.М., Гричук Е.А. Внутрибольничный инсульт у пациентов кардиохирургического профиля. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017; 11(1): 28-33.

For citation: Filimonova P.A., Volkova L.I., Alasheev A.M., Grichuk E.A. [In-hospital stroke in patients after cardiovascular surgery]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017; 11(1): 28-33. (In Russ.)

Активация лактатных рецепторов GPR81 стимулирует митохондриальный биогенез в клетках эндотелия церебральных микрососудов

Е.Д. Хилажева, Н.В. Писарева, А.В. Моргун, Е.Б. Бойцова, Т.Е. Таранушенко, О.В. Фролова, А.Б. Салмина

Научно-исследовательский институт молекулярной медицины и патобиохимии
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия

Введение. Клетки церебрального эндотелия экспрессируют монокарбоксилатные транспортеры MCT1 для переноса лактата через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), регулируемые активностью CD147, а также рецепторы лактата GPR81 (HCAR1). Метаболизм и межклеточный транспорт лактата – важный механизм регуляции функциональной активности клеток ГЭБ.

Цель исследования. Изучить влияние активности GPR81 рецепторов в клетках церебрального эндотелия на экспрессию MCT1, CD147 и митохондриальную динамику, что позволит объяснить эффект локальной продукции лактата периваскулярными астроцитами на процессы ангиогенеза в ткани головного мозга.

Материалы и методы. В работе использовалась культура клеток церебральных эндотелиоцитов, выделенных из головного мозга 15–17-дневных эмбрионов крыс линии Wistar. Изучение митохондриального биогенеза церебральных эндотелиоцитов проводили по стандартному протоколу «MitoBiogenesis In-Cell ELISA Kit» (Abcam). Химическую гипоксию создавали путем инкубации в присутствии 50 мкМ йодацетата в течение 30 мин. В качестве агониста рецепторов лактата GPR81 использовали 3CI-5OH-BA (Calbiochem) в концентрациях 5, 50 и 500 мкМ в течение 24 час. Количество клеток, экспрессирующих молекулы GPR81, CD147 и MCT1, оценивали с использованием двойного непрямого метода иммуноферментного окрашивания.

Результаты. Впервые обнаружено, что длительная стимуляция GPR81 рецепторов 3CI-5OH-BA в дозозависимой манере приводит к интенсификации митохондриального биогенеза (до 1,5 раз, $p < 0,05$). В то же время зафиксировано статистически значимое ($p < 0,05$) подавление экспрессии монокарбоксилатных транспортеров MCT1 в опытной группе по сравнению с контрольной (с $81 \pm 1,6\%$ до $40,7 \pm 4,4\%$) и сопряженного с ними белка CD147 (с $57,4 \pm 3,3\%$ до $48,3 \pm 2,9\%$) в церебральных эндотелиоцитах.

Заключение. Полученные данные расширяют спектр возможных приложений действия агонистов GPR81 для модуляции межклеточных взаимодействий в нейроваскулярной единице и контроля функциональной активности клеток эндотелия церебральных микрососудов.

Ключевые слова: церебральный эндотелий, гематоэнцефалический барьер, митохондрии, лактатные рецепторы, гликолиз.

Activation of GPR81 lactate receptors stimulates mitochondrial biogenesis in cerebral microvessel endothelial cells

Elena D. Khilazheva, Natalya V. Pisareva, Andrey V. Morgun, Elizaveta B. Boitsova, Tatyana E. Taranushenko, Olga V. Frolova, Alla B. Salmina

Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiology, V.F. Voino-Yasenevskii Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Introduction. Cerebral endothelial cells express monocarboxylate transporters MCT1 for blood–brain barrier (BBB) transfer of lactate, which are regulated by CD147 activity, as well as lactate receptors GPR81 (HCAR1). Metabolism and intercellular transport of lactate is the crucial mechanism for regulating the function of BBB cells.

Objective. To study the effect of activity of GPR81 receptors in cerebral endothelial cells on expression of MCT1, CD147 and the mitochondrial dynamics, which will make it possible to explain the effect of local production of lactate by perivascular astrocytes on angiogenesis in the cerebral tissue.

Materials and methods. The culture of cerebral endothelial cells isolated from the brain of 15–17-day-old Wistar rat embryos was used in this study. Mitochondrial biogenesis of cerebral endothelial cells was studied using the standard MitoBiogenesis In-Cell ELISA Kit protocol (Abcam). Chemical hypoxia was induced by incubation in the presence of 50 μ M iodoacetate for 30 min. 3CI-5OH-BA (Calbiochem) at concentrations of 5, 50, and 500 μ M was used as an agonist of GPR81 lactate receptors during 24 h. The number of cells expressing GPR81, CD147, and MCT1 molecules was evaluated using indirect double-antibody ELISA.

Results. It was found for the first time that prolonged dose-dependent stimulation of GPR81 receptors with 3CI-5OH-BA intensifies mitochondrial biogenesis (up to 1.5-fold, $p < 0.05$). Meanwhile, a statistically significant ($p < 0.05$) inhibition of expression of monocarboxylate transporters MCT1 (from $81 \pm 1.6\%$ to $40.7 \pm 4.4\%$) and the conjugated CD147 protein (from $57.4 \pm 3.3\%$ to $48.3 \pm 2.9\%$) in cerebral endothelial cells in the study group compared to the control group.

Conclusions. *The findings broaden the range of potential applications of GPR81 agonists for modulating intercellular interactions in a neurovascular unit and controlling the functional activity of cerebral microvessel endothelial cells.*

Keywords: *cerebral endothelium, brain–blood barrier, mitochondria, lactate receptors, glycolysis.*

Введение

Повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) — одно из важных проявлений широкого круга неврологических заболеваний, имеющее своим результатом нарушение механизмов транспорта метаболитов и регуляторных молекул. С другой стороны, избирательная проницаемость ГЭБ является препятствием для применения ряда лекарственных средств, не способных преодолеть барьер, что снижает эффективность терапии заболеваний центральной нервной системы. В состав ГЭБ входят клетки эндотелия, периваскулярная астроглия, перициты, кроме того, существенное влияние на поддержание структурно-функциональной целостности ГЭБ могут оказывать нейроны и микроглия.

Эндотелий церебральных микрососудов, обеспечивающий барьерную функцию, обладает рядом уникальных характеристик, отличающих его от эндотелиальных клеток в других тканях: экспрессия белков плотных контактов (клаудины, окклюдина и др.), транспортных молекул (транспортёры глюкозы, лактата, бета-амилоида и др.), рецепторов инсулина и трансферрина, а также присутствие в клетках большего количества митохондрий [1]. Высокое содержание митохондрий в клетках эндотелия ГЭБ обусловлено энергетическими потребностями транспортирующих систем, а также интенсивностью механизмов ангиогенеза, который в головном мозге связан не только с процессами развития и восстановления после повреждения ткани, но и с нейропластичностью [2].

Особенности энергетического метаболизма клеток церебрального эндотелия состоят в интенсивном базальном уровне гликолиза, интенсификации гликолиза и митохондриального дыхания при индукции васкулогенеза и ангиогенеза [3]. Для предотвращения неблагоприятных эффектов гиперстимуляции митохондриальной активности клетки эндотелия обладают специализированными механизмами, в частности, они экспрессируют немитохондриальную пренилтрансферазу UBIAD1, синтезирующую убихинон CoQ10, участвующий в митохондриальном дыхании и защите от окислительного стресса [4], однако насколько этот процесс актуален для клеток церебрального эндотелия остается не выясненным.

Примечательно, что в определенном смысле метаболизм клеток эндотелия может быть сравнен с метаболизмом клеток опухолевой природы, характеризующихся так называемым эффектом Варбурга (высокий базальный уровень продукции лактата) [5], однако относительно высокий уровень митохондрий именно в клетках церебрального эндотелия делает эту субпопуляцию эндотелиоцитов в большей степени зависящей не от гликолиза, а от окислительного фосфорилирования в митохондриях. Действительно, в ткани головного мозга основными продуцентами лактата являются астроциты [6], что необходимо для реализации нейронастроглиального метаболического сопряжения и, вероятно, для координации метаболизма церебральных эндотелиоцитов и периваскулярной астроглии. Вместе с тем значительное количество лактата может находиться и в системной циркуляции, что может иметь своим результатом модуля-

цию функциональной активности клеток эндотелия в составе ГЭБ. В таком случае клетки церебрального эндотелия становятся с большей вероятностью объектом для реализации так называемого обратного эффекта Варбурга, впервые описанного для взаимодействия опухолевых и стромальных клеток [7]: клетки эндотелия утилизируют лактат, который обеспечивает стимуляцию цикла трикарбоновых кислот и митохондриальной продукции АТФ, что может быть необходимым для формирования локального микроокружения, оптимального для процессов ангиогенеза или высокой нейрональной активности и нейропластичности.

Митохондриальный биогенез — одно из проявлений митохондриальной динамики (наряду с процессами митофагии), которое необходимо для быстрой адаптации клеточного дыхания к изменяющимся локальным потребностям в энергопродукции. Основными стимуляторами митохондриального биогенеза в клетках различной природы являются PGC-1 (ко-активатор 1 α рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом) и AMPK (АМФ-активируемая протеинкиназа) [8], а ингибитором — транскрипционный фактор HIF-1 (индуцируемый гипоксией фактор 1) [9].

Церебральные эндотелиальные клетки экспрессируют монокарбоксилатные транспортёры MCT1 для транспорта лактата через ГЭБ, регулируемые активностью CD147 [10], а также рецепторы лактата GPR81 (HCAR1), функция которых в центральной нервной системе практически не изучена [11]. Особенности экспрессии MCT1 и GPR81 в клетках церебрального эндотелия, вероятнее всего, позволяют им реагировать на присутствие лактата как в просвете церебрального сосуда, так и в межклеточном пространстве, в частности, в участках тесного прилегания отростков периваскулярных астроцитов к клеткам эндотелия [12]. Ранее мы показали [2], что метаболизм и межклеточный транспорт лактата — важный механизм регуляции функциональной активности клеток ГЭБ. В настоящей работе мы предположили, что стимуляция GPR81 рецепторов в клетках церебрального эндотелия может иметь своим результатом изменение экспрессии MCT1 и CD147, а также митохондриальную динамику, что позволит объяснить влияние локальной продукции лактата периваскулярными астроцитами на процессы ангиогенеза в ткани головного мозга.

Материалы и методы

В работе использовалась культура клеток церебральных эндотелиоцитов, выделенных из головного мозга 15–17-дневных эмбрионов крыс линии Wistar по разработанному ранее протоколу [13]. Основной средой для культивирования эндотелиоцитов являлась Endothelial Cell Culture Medium, состоящая из ECM (endothelial culture medium, ScienCell, США), FBS (fetal bovine serum, ScienCell, США), ECGS (endothelial cell growth supplement, ScienCell, США) и раствор антибиотика-антимикотика (Thermo Scientific HyClone, США).

Изучение митохондриального биогенеза церебральных эндотелиоцитов проводили по стандартному протоколу

«MitoBiogenesis In-Cell ELISA Kit» (Abcam, США). В эксперименте использовали интактные эндотелиоциты и эндотелиоциты, подвергнутые химической гипоксии путем инкубации в присутствии 50 мкМ йодацетата в течение 30 мин. Далее каждая из экспериментальных групп была разделена на 4 подгруппы: 1) культивирование в основной среде с добавлением растворителя диметилсульфоксида в количестве 1 мкл/мл среды (DMCO, Sigma-Aldrich, США); 2) культивирование в среде, содержащей 5 мкМ 3CI-5OH-BA (агонист рецепторов лактата GPR81, Calbiochem, США); 3) культивирование в среде, содержащей 50 мкМ 3CI-5OH-BA; 4) культивирование в среде, содержащей 500 мкМ 3CI-5OH-BA. В каждой экспериментальной группе было выполнено 8 повторов.

Через 24 часа инкубации клеток с модулятором оценивали относительное количество митохондриальных белков – сукцинатдегидрогеназы А (SDH-A) и цитохром с-оксидазы-1 (COX-1) в каждой лунке по стандартному протоколу фирмы-изготовителя. Так же определяли соотношение экспрессии COX-1 к SDH-A. COX-1 кодируется митохондриальной ДНК, в то время как SDH-A кодируется ядерной ДНК. Таким образом, соотношение COX-1/SDH-A представляет состояние митохондриально-го биогенеза.

Кроме того, в культуре интактных церебральных эндотелиоцитов после 24-часовой инкубации в присутствии 50 мкМ 3CI-5OH-BA оценивали экспрессию рецепторов лактата GPR81, CD147 и монокарбоксилатного транспортера MCT1. Количество клеток, экспрессирующих данные молекулы, оценивали с использованием двойного непрямого метода иммуноферментного окрашивания согласно протоколу производителя с использованием первичных антител к FW, GPR81, CD147, MCT1 (все антитела – Abcam, США) в рабочем разведении 1:100. В качестве вторичных использовали моноклональные антитела, меченные AlexaFluor 488 и AlexaFluor 555 (Abcam, США) в рабочем разведении 1:200.

Визуализацию результатов окрашивания осуществляли с помощью автоматизированного конфокального лазерного сканирующего микроскопа с водной иммерсией Olympus FV10i-W (Olympus, Япония). При анализе фотоснимков использовали программу Olympus FLUOVIEW Viewer 4.0 (Olympus, Япония).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием методов непараметрической статистики. Для выявления различий между экспериментальными группами применяли критерий Манна–Уитни и критерий хи-квадрат. Результаты иммуноцитохимического анализа представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартное отклонение. Результаты иммуноферментного анализа представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартное отклонение. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

При оценке влияния 3CI-5OH-BA как агониста лактатных рецепторов GPR81 на экспрессию субъединицы I комплекса IV дыхательной цепи митохондрий (COX-1), которая кодируется митохондриальной ДНК, и субъединицу с молекулярной массой 70 кДа комплекса II дыхательной цепи митохондрий (SDH-A), которая кодируется ядерной

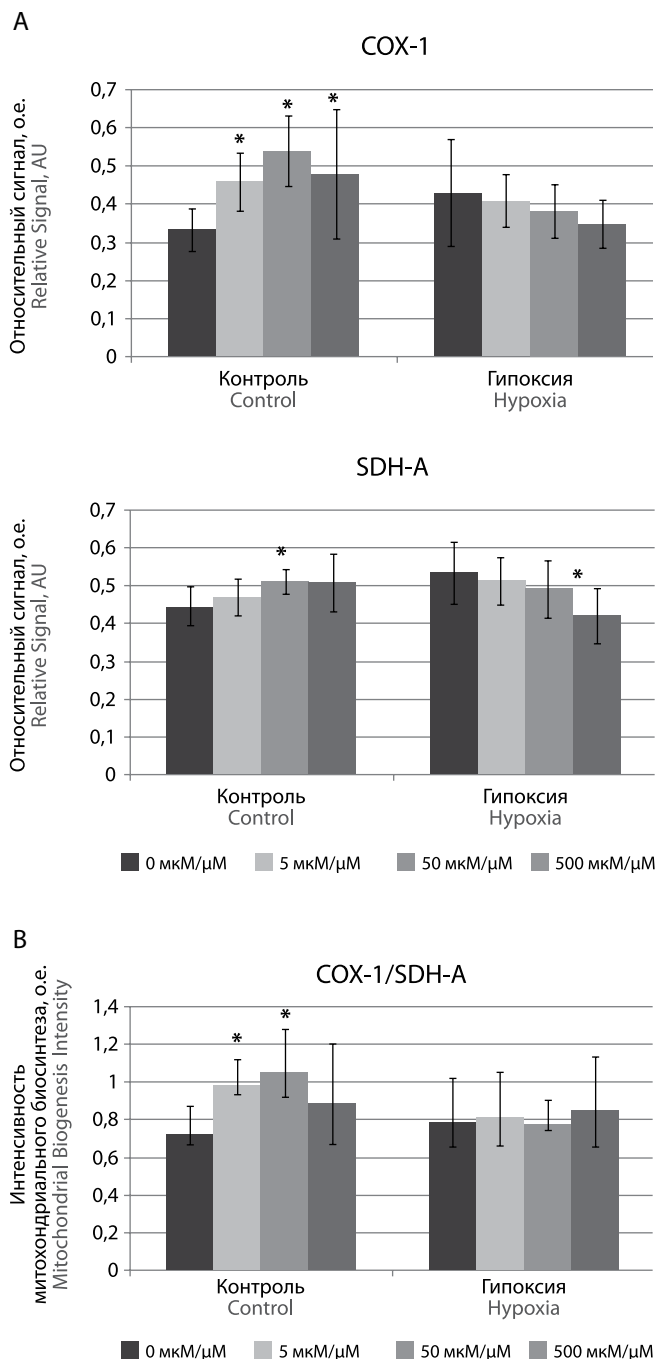


Рис. 1. Изменение экспрессии ферментов дыхательной цепи митохондрий SDH-A и COX-1 в клетках церебрального эндотелия крыс, инкубированных в течение 24 час с агонистом GPR81-рецепторов 3CI-5OH-BA (5, 50, 500 мкМ) в условиях нормоксии и «химической гипоксии», индуцированной 50 мкМ йодацетата *in vitro*. А – экспрессия COX-1 и SDH-A (по оси ординат – оптическая плотность образца, отн. ед.); В – интенсивность митохондриального биогенеза (отн. ед.)

* – уровень значимости между группами $p < 0,05$

Fig. 1. Changes in expression of mitochondrial respiratory chain enzymes SDH-A and COX-1 in rat cerebral endothelial cells incubated for 24 h with the GPR81 receptor agonist 3CI-5OH-BA (5, 50, and 500 μm) under normoxia and chemically induced hypoxia caused by administration of 50 μm of iodoacetate *in vitro*. A – expression of COX-1 and SDH-A (absorbance of the sample, rel. units is plotted along the Y axis); B – intensity of mitochondrial biogenesis (rel. units)

* – the intergroup significance level, $p < 0.05$

ДНК, мы обнаружили, что длительная (24 час) стимуляция лактатных рецепторов имеет своим результатом достоверно значимое и дозозависимое увеличение экспрессии COX-I в церебральных эндотелиоцитах, находящихся в состоянии нормоксии. Так, при культивировании клеток в присутствии 5 мкМ 3CI-5OH-BA показатели экспрессии COX-I возросли с 0,33 о.е. в контроле до 0,46 о.е. ($p < 0,05$), а при инкубации в присутствии 50 мкМ 3CI-5OH-BA – до 0,54 о.е. ($p < 0,05$). Однако индукция «химической гипоксии» прединкубацией клеток с 50 мкМ йодоацетата нивелировала эффект 3CI-5OH-BA в отношении экспрессии COX-I. Экспрессия SDH-A под действием агониста GPR81 рецепторов практически не менялась ни в условиях нормоксии, ни при гипоксии, что свидетельствует о достоверном увеличении интегрального показателя митохондриального биогенеза в клетках-мишенях (оцениваемого как отношение экспрес-

сии COX-I к SDH-A) в диапазоне концентраций 5–50 мкМ, но только в условиях сохранного гликолиза (рис. 1).

Стимуляция GPR81 рецепторов в течение 24 час не привела к изменению экспрессии лактатных рецепторов в клетках церебрального эндотелия, инкубированных в состоянии без индуцированной гипоксии, однако экспрессия монокарбоксилатных транспортеров MCT1 и сопряженного с ними белка шаперонной активностью CD147 достоверно уменьшилась (табл. 1, рис. 2).

Обсуждение

Обнаруженный нами стимулирующий эффект агониста GPR81 рецепторов в отношении процессов митохондриального биогенеза на фоне подавления экспрессии транспортеров лактата в клетках эндотелия церебральных микрососудов свидетельствует о том, что пребывание клеток эндотелия в условиях среды, насыщенной лактатом, приводит к снижению интенсивности транспорта лактата через ГЭБ с учетом того, что MCT1 обеспечивает как захват, так и высвобождение лактата из клеток, что определяется энергетическими потребностями клетки [14]. Другими регуляторными механизмами, контролирующими экспрессию MCT1 в клетках эндотелия, являются сохранность микротрубочек цитоскелета, уровень внутриклеточного pH и цАМФ-зависимые механизмы интернализации [15, 16]. Именно в отношении последнего из перечисленных механизмов проявляют свои эффекты активированные GPR81 рецепторы в ткани головного мозга [12].

С другой стороны, CD147 контролирует экспрессию MCT1, выступая в качестве шаперона и обеспечивая функциональную активность транспортера в мембране клеток эндотелия [17]. Существуют единичные наблюдения значимости экспрессии CD147 в клетках церебрального эндотелия для поддержания структурно-функциональной целостности ГЭБ [18], а лиганд CD147 – циклофилин А – рассматривается в настоящее время в качестве одной из мишеней в экспериментальной фармакотерапии гипоксически-ишемического повреждения головного мозга [19].

Интересно, что эффект стимуляции GPR81, проявляющийся активацией митохондриального биогенеза, мы наблюдали только в условиях нормоксии, но не гипоксического состояния в клетках эндотелия. Известно, что йодоацетат индуцирует так называемую «химическую гипоксию», связанную с подавлением гликолиза и соответствующим снижением продукции лактата в клетках [20]. Иными словами, в клетках эндотелия с нарушенной гликолитической продукцией лактата увеличения митохондриальной массы при стимуляции GPR81 не происходит. Логично предположить, что сохранность гликолиза и базальный уровень продукции лактата необходимы для активности GPR81 и/или индукции экспрессии митохондриальной ДНК в клетках церебрального эндотелия.

Интенсификация митохондриального биогенеза в клетках церебрального эндотелия при стимуляции лактатных рецепторов на фоне подавления экспрессии MCT1 может свидетельствовать о том, что пребывание эндотелиоцитов в богатом лактатом микроокружении является сигналом к подавлению собственного гликолиза и стимуляции митохондриального дыхания. Такая метаболическая перестройка в клетках церебральных микрососудов, вероятно, актуальна

Таблица 1. Экспрессия GPR81, MCT1 и CD147 в клетках эндотелия церебральных микрососудов крыс *in vitro* при инкубации с агонистом GPR81 рецепторов лактата

	Количество GPR81(+) Fw(+) клеток, %	Количество MCT1(+) Fw(+) клеток, %	Количество CD147(+) Fw(+) клеток, %
Контроль	32,9±3,9	81,0±1,6	57,4±3,3
3CI-5OH-BA, 50 мкМ, 24 час	40,0±4,0	40,7±4,4*	48,3±2,9*

Примечание: * – уровень значимости между группами $p < 0,05$; критерий χ^2 .

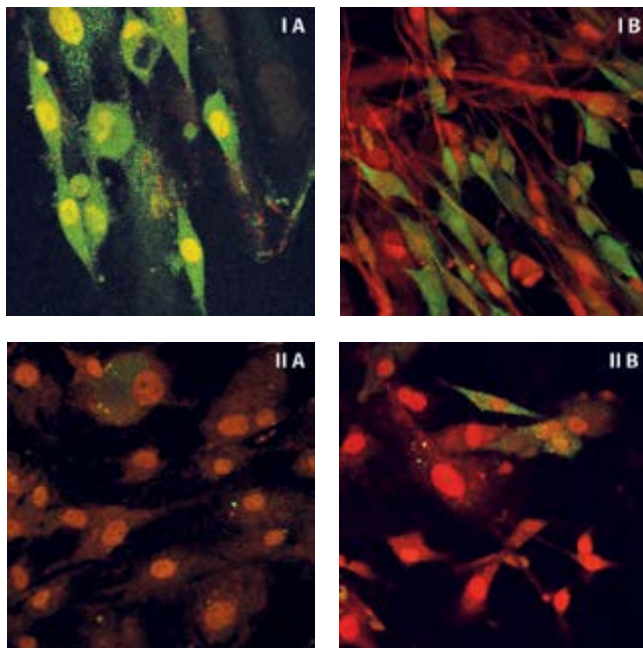


Рис. 2. Экспрессия монокарбоксилатных транспортеров MCT1 (зеленая метка, рис. А) и функционально сопряженного белка CD147 (зеленая метка, рис. В) в клетках церебрального эндотелия (фактор фон Виллебранда, красная метка) крыс в контрольной группе (рис. 1) и при действии агониста GPR81 лактатных рецепторов (3-Cl-5OH-BA, 50 мкМ, 24 часа, рис. II) *in vitro*. Увеличение $\times 90$

Fig. 2. Expression of monocarboxylate transporters MCT1 (green tag, Fig. A) and functionally conjugated protein CD147 (green tag, Fig. B) in rat cerebral endothelial cells (von Willebrand factor, red tag) in the control group (Fig. 1) and under the action of lactate receptor agonist GPR81 (3-Cl-5OH-BA, 50 μ M, 24 h, fig. 2) *in vitro*. Magnification $\times 90$

при высоком уровне глутамат-индуцированной продукции и секреции лактата астроцитами в участках высокой нейрональной активности или нейровоспаления. Известно, что аккумуляция лактата во внеклеточном пространстве запускает механизм глиоваскулярного контроля, обеспечивающего интенсивный кровоток в активных регионах мозга [21]. В таком случае длительная стимуляция GPR81 рецепторов на эндотелиоцитах, входящих в состав ГЭБ, важна для ограничения альтернативного механизма доставки лактата из крови в ткань головного мозга. Происходящая при этом интенсификация митохондриального биогенеза естественным образом сопрягается с подавлением гликолиза в этих клетках, что в совокупности с описанным выше механизмом может ограничивать аккумуляцию лактата в периваскулярном пространстве. С учетом особенностей функционирования примененной в нашей работе модели, перспективным является изучение эффектов агониста GPR81 рецепторов в мультিকлеточной модели ГЭБ *in vitro* с участием клеток астроглиальной и нейрональной природы.

Список литературы

1. Моргун А.В., Кувачева Н.В., Хилажева Е.Д. и др. Технологии изучения и моделирования гематоэнцефалического барьера. В кн.: Пирадова М.А., Иллариошкина С.Н., Танашян М.М. (ред.) Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии. Москва, АТМО. 2015. Т. 3: С. 134–166.
2. Salmina A.B., Kuvacheva N.V., Morgun A.V. et al. Glycolysis-mediated control of blood-brain barrier development and function. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2015; 64: 174–84. DOI: 10.1016/j.biocel.2015.04.005. PMID: 25900038.
3. De Bock K., Georgiadou M., Carmeliet P. Role of endothelial cell metabolism in vessel sprouting. *Cell Metab.* 2013; 18: 634–47. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.08.001. PMID: 23973331.
4. Mugoni V., Postel R., Catanzaro V. et al. Ubiad1 is an antioxidant enzyme that regulates eNOS activity by CoQ10 synthesis. *Cell* 2013; 152: 504–18. DOI: 10.1016/j.cell.2013.01.013. PMID: 23374346.
5. Verdegem D., Moens S., Stapor P., Carmeliet P. Endothelial cell metabolism: parallels and divergences with cancer cell metabolism. *Cancer Metab.* 2014; 2: 19. DOI: 10.1186/2049-3002-2-19. PMID: 25250177.
6. Figley C.R. Lactate transport and metabolism in the human brain: implications for the astrocyte-neuron lactate shuttle hypothesis. *J. Neurosci.* 2011; 31: 4768–70. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6612-10.2011. PMID: 21451014.
7. Pavlides S., Whitaker-Menezes D., Castello-Cros R. et al. The reverse Warburg effect: aerobic glycolysis in cancer associated fibroblasts and the tumor stroma. *Cell Cycle* 2009; 8: 3984–4001. DOI: 10.4161/cc.8.23.10238. PMID: 19923890.
8. Jornayvaz F.R., Shulman G.I. Regulation of mitochondrial biogenesis. *Essays Biochem.* 2010; 47: 69–84. DOI: 10.1042/bse0470069. PMID: 20533901.
9. Lin X.W., Tang L., Yang J., Xu W.H. HIF-1 regulates insect lifespan extension by inhibiting c-Myc-TFAM signaling and mitochondrial biogenesis. *Biochim. Biophys. Acta* 2016; 1863: 2594–2603. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.07.007. PMID: 27469241.
10. Pérez-Escuredo J., Van Hée V.F., Sboarina M. et al. Monocarboxylate transporters in the brain and in cancer. *Biochim. Biophys. Acta* 2016; 1863: 2481–97. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.03.013. PMID: 26993058.
11. Mosienko V., Teschemacher A.G., Kasparov S. Is L-lactate a novel signaling molecule in the brain? *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2015; 35: 1069–75. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.77. PMID: 25920953.
12. Bergersen L.H. Lactate transport and signaling in the brain: potential therapeutic targets and roles in body-brain interaction. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2015; 35: 176–85. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.206. PMID: 25425080.
13. Хилажева Е.Д., Бойцова Е.Б., Пожиленкова Е.А. и др. Получение трехклеточной модели нейроваскулярной единицы *in vitro*. *Цитология* 2015; 10: 710–713.
14. Halestrap A.P. The monocarboxylate transporter family-Structure and functional characterization. *IUBMB Life* 2012; 64: 1–9. DOI: 10.1002/iub.573. PMID: 22131303.
15. Uhernik A.L., Tucker C., Smith J.P. Control of MCT1 function in cerebrovascular endothelial cells by intracellular pH. *Brain Res.* 2011; 1376: 10–22. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.12.060. PMID: 21192921.
16. Smith J.P., Uhernik A.L., Li L. et al. Regulation of Mct1 by cAMP-dependent internalization in rat brain endothelial cells. *Brain Res.* 2012; 1480: 1–11. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.08.026. PMID: 22925948.
17. Li S., Nguyen T.T., Bonanno J.A. CD147 required for corneal endothelial

До сих пор фармакологическая регуляция продукции, транспорта и рецепции лактата рассматривалась преимущественно в контексте подавления опухолевой прогрессии [22]. Вместе с тем в литературе появляются данные о возможном использовании монокарбоксилатных транспортеров MCT1 и рецепторов GPR81 в качестве мишеней для фармакотерапии нейродегенеративных заболеваний, ишемии головного мозга, эпилепсии [10, 12]. Полученные нами данные расширяют спектр возможных приложений действия агонистов (и, потенциально, антагонистов) GPR81 для модуляции межклеточных взаимодействий в нейроваскулярной единице и контроля функциональной активности клеток эндотелия церебральных микрососудов.

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

Источник финансирования – грант Российского научного фонда (№ 14-25-00054).

References

1. Morgun A.V., Kuvacheva N.V., Khilazheva E.D. et al. [Technology study and modeling of the blood-brain barrier] In: [XXI Century Neurology: diagnostic, treatment and research technologies. Eds. Piradov M.A., Illarionoshkin S.N., Tanashyan M.M.]. Moscow. ATMO, 2015. Vol. 3: P. 134–166. (In Russ.).
2. Salmina A.B., Kuvacheva N.V., Morgun A.V. et al. Glycolysis-mediated control of blood-brain barrier development and function. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2015; 64: 174–84. DOI: 10.1016/j.biocel.2015.04.005. PMID: 25900038.
3. De Bock K., Georgiadou M., Carmeliet P. Role of endothelial cell metabolism in vessel sprouting. *Cell Metab.* 2013; 18: 634–47. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.08.001. PMID: 23973331.
4. Mugoni V., Postel R., Catanzaro V. et al. Ubiad1 is an antioxidant enzyme that regulates eNOS activity by CoQ10 synthesis. *Cell* 2013; 152: 504–18. DOI: 10.1016/j.cell.2013.01.013. PMID: 23374346.
5. Verdegem D., Moens S., Stapor P., Carmeliet P. Endothelial cell metabolism: parallels and divergences with cancer cell metabolism. *Cancer Metab.* 2014; 2: 19. DOI: 10.1186/2049-3002-2-19. PMID: 25250177.
6. Figley C.R. Lactate transport and metabolism in the human brain: implications for the astrocyte-neuron lactate shuttle hypothesis. *J. Neurosci.* 2011; 31: 4768–70. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6612-10.2011. PMID: 21451014.
7. Pavlides S., Whitaker-Menezes D., Castello-Cros R. et al. The reverse Warburg effect: aerobic glycolysis in cancer associated fibroblasts and the tumor stroma. *Cell Cycle* 2009; 8: 3984–4001. DOI: 10.4161/cc.8.23.10238. PMID: 19923890.
8. Jornayvaz F.R., Shulman G.I. Regulation of mitochondrial biogenesis. *Essays Biochem.* 2010; 47: 69–84. DOI: 10.1042/bse0470069. PMID: 20533901.
9. Lin X.W., Tang L., Yang J., Xu W.H. HIF-1 regulates insect lifespan extension by inhibiting c-Myc-TFAM signaling and mitochondrial biogenesis. *Biochim. Biophys. Acta* 2016; 1863: 2594–2603. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.07.007. PMID: 27469241.
10. Pérez-Escuredo J., Van Hée V.F., Sboarina M. et al. Monocarboxylate transporters in the brain and in cancer. *Biochim. Biophys. Acta* 2016; 1863: 2481–97. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.03.013. PMID: 26993058.
11. Mosienko V., Teschemacher A.G., Kasparov S. Is L-lactate a novel signaling molecule in the brain? *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2015; 35: 1069–75. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.77. PMID: 25920953.
12. Bergersen L.H. Lactate transport and signaling in the brain: potential therapeutic targets and roles in body-brain interaction. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2015; 35: 176–85. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.206. PMID: 25425080.
13. Khilazheva E.D., Boytsova E.B., Pozhilenkova E.A. et al. [The model of neurovascular unit in vitro consisting of three cells types]. *Tsitologiya [Cytology]* 2015; 10: 710–713. (In Russ.).
14. Halestrap A.P. The monocarboxylate transporter family-Structure and functional characterization. *IUBMB Life* 2012; 64: 1–9. DOI: 10.1002/iub.573. PMID: 22131303.
15. Uhernik A.L., Tucker C., Smith J.P. Control of MCT1 function in cerebrovascular endothelial cells by intracellular pH. *Brain Res.* 2011; 1376: 10–22. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.12.060. PMID: 21192921.
16. Smith J.P., Uhernik A.L., Li L. et al. Regulation of Mct1 by cAMP-dependent internalization in rat brain endothelial cells. *Brain Res.* 2012; 1480: 1–11. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.08.026. PMID: 22925948.
17. Li S., Nguyen T.T., Bonanno J.A. CD147 required for corneal endothelial

lactate transport. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2014; 55: 4673–81. DOI: 10.1167/iops.14-14386. PMID: 24970254.

18. Sameshima T., Nabeshima K., Toole B.P. et al. Correlation of emmprin expression in vascular endothelial cells with blood-brain-barrier function: a study using magnetic resonance imaging enhanced by Gd-DTPA and immunohistochemistry in brain tumors. Virchows Arch. 2003; 442: 577–84. DOI: 10.1007/s00428-003-0801-7. PMID: 12719975.

19. Dang B., Li H., Xu X. et al. Cyclophilin A/Cluster of differentiation 147 interactions participate in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats. Crit. Care Med. 2015; 43:e369–81. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001146. PMID: 26132882.

20. Schmidt M.M., Dringen R. Differential effects of iodoacetamide and iodoacetate on glycolysis and glutathione metabolism of cultured astrocytes. Front. Neuroenergetics 2009; 1: 1. DOI: 10.3389/neuro.14.001.2009. PMID: 19584905.

21. LeMaistre J.L., Anderson C.M. Custom astrocyte-mediated vasomotor responses to neuronal energy demand. Genome Biol. 2009; 10:209. DOI: 10.1186/gb-2009-10-2-209. PMID: 19232077.

22. Roland C.L., Arumugam T., Deng D. et al. Cell surface lactate receptor GPR81 is crucial for cancer cell survival. Cancer Res. 2014; 74: 5301–10. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0319. PMID: 24928781.

lactate transport. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2014; 55: 4673–81. DOI: 10.1167/iops.14-14386. PMID: 24970254.

18. Sameshima T., Nabeshima K., Toole B.P. et al. Correlation of emmprin expression in vascular endothelial cells with blood-brain-barrier function: a study using magnetic resonance imaging enhanced by Gd-DTPA and immunohistochemistry in brain tumors. Virchows Arch. 2003; 442: 577–84. DOI: 10.1007/s00428-003-0801-7. PMID: 12719975.

19. Dang B., Li H., Xu X. et al. Cyclophilin A/Cluster of differentiation 147 interactions participate in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats. Crit. Care Med. 2015; 43: e369–81. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001146. PMID: 26132882.

20. Schmidt M.M., Dringen R. Differential effects of iodoacetamide and iodoacetate on glycolysis and glutathione metabolism of cultured astrocytes. Front. Neuroenergetics 2009; 1: 1. DOI: 10.3389/neuro.14.001.2009. PMID: 19584905.

21. LeMaistre J.L., Anderson C.M. Custom astrocyte-mediated vasomotor responses to neuronal energy demand. Genome Biol. 2009; 10: 209. DOI: 10.1186/gb-2009-10-2-209. PMID: 19232077.

22. Roland C.L., Arumugam T., Deng D. et al. Cell surface lactate receptor GPR81 is crucial for cancer cell survival. Cancer Res. 2014; 74: 5301–10. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0319. PMID: 24928781.

Информация об авторах: Салмина Алла Борисовна — докт. мед. наук, проф., зав. каф. биологич. химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, рук. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО КрасГМУ МЗ РФ. Россия, 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1. Тел.: +7 (391) 228-07-69, факс: +7 (391) 228 08 60, e-mail: allasalmina@mail.ru;

Хилажева Е.Д. — науч. сотр. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ст. преп. каф. биологич. химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО КрасГМУ МЗ РФ;

Писарева Н.В. — доц. каф. биологич. химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, науч. сотр. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО КрасГМУ МЗ РФ;

Моргун А.В. — асс. каф. педиатрии Института последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ МЗ РФ;

Бойцова Е.Б. — асп. каф. биологич. химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, науч. сотр. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО КрасГМУ МЗ РФ;

Таранушенко Т.Е. — зав. каф. педиатрии Института последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ МЗ РФ;

Фролова О.В. — ст. препод. каф. биологич. химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО КрасГМУ МЗ РФ.

Information about the authors: Alla B. Salmina, D. Sci (Med.), Prof., Head of the Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, V.F. Voino-Yasenetskii Krasnoyarsk State Medical University, Russia, 660022, Krasnoyarsk, ul. P. Zheleznyaka, 1. Tel. +7 (391) 228-07-69, e-mail: allasalmina@mail.ru;

Elena D. Khilazheva, Researcher, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, V.F. Voino-Yasenetskii Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

Natalya V. Pisareva, PhD, Associate Professor, Researcher, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, V.F. Voino-Yasenetskii Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

Andrey V. Morgun, PhD, Teaching Assistant, V.F. Voino-Yasenetskii Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

Elizaveta B. Boitsova, PhD Student, Researcher, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, V.F. Voino-Yasenetskii Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

Tatyana E. Taranushenko, D. Sci (Med.), Prof., Head of Department, V.F. Voino-Yasenetskii Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

Olga V. Frolova, V.F. Voino-Yasenetskii Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia.

Для цитирования: Хилажева Е.Д., Писарева Н.В., Моргун А.В. и соавт. Активация лактатных рецепторов GPR81 стимулирует митохондриальный биогенез в клетках эндотелия церебральных микрососудов. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2017; 11(1): 34–39.

For citation: Khilazheva E.D., Pisareva N.V., Morgun A.V. et al. [Activation of GPR81 lactate receptors stimulates mitochondrial biogenesis in cerebral microvessel endothelial cells]. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2017; 11(1): 34–39. (In Russ.)

Иммуноцитохимические и морфометрические изменения астроглии в перифокальной зоне моделируемого инфаркта мозга

Д.Н. Воронков, О.В. Сальникова, Р.М. Худоевков

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. Перифокальная зона (ПЗ) инфаркта головного мозга содержит гибнущие и реактивно измененные нейроны, судьба которых зависит от характера межклеточных взаимодействий и, в частности, от реакции астроцитов, участвующих как в повреждении нейронов, так и в нейропротекции. Особенности реакции астроцитов на ишемическое повреждение и значение их активации при глиозе изучены недостаточно.

Цель исследования. Методами иммуноморфологии и компьютерной морфометрии оценить изменения астроглии в перифокальной зоне инфаркта мозга в зависимости от сроков его воспроизведения.

Материалы и методы. Инфаркт моделировали в левом полушарии коры головного мозга крыс ($n=10$) окклюзией средней мозговой артерии. Оценивали распределение и форму астроцитов на 3-й и 21-й дни после операции, исследовали локализацию кислого глиофибрилярного белка (GFAP), аквапорина-4 (AQP4) и глутаминсинтетазы (GlnS) в перифокальной зоне.

Результаты. Параметры формы, распределение астроцитов и экспрессия GFAP значимо менялись в зависимости от срока и расстояния до очага повреждения. На 3-й день площадь, занимаемая отростками астроцитов, снижалась на 15% от контроля, а на 21-й день — возрастала на 35%. Экспрессия GlnS и AQP4 на 3-й день вблизи очага инфаркта снижалась, а на 21-й день наблюдали противоположные изменения. Также выявили перераспределение исследованных белков в отростках реактивных астроцитов. Выделили два морфологических типа астроцитов: рубец-формирующие поляризованные астроциты, характеризующиеся перераспределением маркерных белков в отростках, и транзиторно-активированные, отличающиеся умеренными изменениями.

Заключение. Выявлена гетерогенность астроцитов в ПЗ инфаркта и зависимость их структурно-функциональных изменений от расстояния до очага повреждения и сроков после инфаркта. При помощи иммуногистохимического и морфометрического анализа охарактеризованы рубец-формирующие и транзиторно-активированные астроциты, имеющие разное значение для ремоделирования и репарации ишемизированной нервной ткани в перифокальной зоне инфаркта.

Ключевые слова: инфаркт мозга, глиальный рубец, астроциты, морфометрия, кислый глиофибрилярный белок, глутаминсинтетаза, аквапорин-4.

Immunocytochemical and morphometric changes in astroglial cells in the perifocal zone of the cerebral infarction model

Dmitriy N. Voronkov, Olga V. Sal'nikova, Rudolf M. Khudoerkov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. The perifocal zone of cerebral infarction contains dying and reactively altered neurons whose fate depends on the type of intracellular interactions and, in particular, on the response of astrocytes partaking both in neuronal damage and neuroprotection. The features of the response of astrocytes to ischemic injury and the role of their activation in gliosis have been studied insufficiently.

Objective. To evaluate the changes in astroglia in the perifocal zone of cerebral infarction depending on its reproduction time by immunomorphology and computer-assisted morphometry.

Materials and methods. Infarction was induced in the left hemisphere of rat brain cortex ($n=10$) by middle cerebral artery occlusion. Astrocyte distribution and shape were assessed on day 3 and 21 after surgery; localization of gliofibrillar acidic protein (GFAP), aquaporin 4 (AQP4), and glutamine synthetase (GlnS) in the perifocal zone was measured.

Results. Astrocyte shape and distribution, as well as GFAP expression, significantly altered depending on time that has passed since the infarction and distance to the injury focus. On day 3, the area occupied by astrocyte processes decreased by 15% of the control value, while increasing by 35% on day 21. Expression of GlnS and AQP4 near the infarction focus decreased on day 3, while opposite changes were observed on day 21. Redistribution of the studied proteins in processes of reactive astrocytes was also detected. Two morphological types of astrocytes were differentiated: the scarring polarized astrocytes, which were characterized by redistribution of marker proteins in processes, and the moderately altered transiently activated ones.

Conclusions. Astrocytes were found to be heterogeneous in the perifocal zone of cerebral infarction; a dependence between changes in their structure and function and the distance to the injury focus and time that passed after the infarction was revealed. The scarring and transiently activated astrocytes, which play different roles in remodeling and repair of ischemic neural tissue in the perifocal zone of cerebral infarction, were characterized by immunohistochemical and morphometric analysis.

Keywords: cerebral infarction, glial scar, astrocytes, morphometry, gliofibrillar acidic protein, glutamine synthetase, aquaporin-4.

Введение

При остром нарушении кровоснабжения мозга в силу высокого уровня метаболизма нервной ткани возникающая гипоксия ведет к быстрому изменению микросреды и активации «ишемического каскада» реакций [1]. Перифокальная зона (ПЗ) инфаркта, возникающая вокруг первичного очага некроза, отличается снижением энергетического метаболизма и содержит поврежденные, гибнущие и реактивно измененные клетки, дальнейшая судьба которых определяется возможностью реперфузии и характером межклеточных взаимодействий [1, 2]. Глиальные клетки при повреждении нервной ткани мозга могут выполнять как нейротрофическую функцию, так и служить источником медиаторов воспаления, тормозить процессы регенерации и участвовать в отсроченной гибели нейронов [2–4].

Ведущую роль в репарации и ремоделировании нервной ткани после ишемии играют астроциты, выделяя трофические факторы, обеспечивая энергетическую поддержку нейронов, регуляцию ионного и водного обмена, перестройку внеклеточного матрикса, а также участвуя в синаптогенезе [2, 4]. Эти взаимодействия обеспечиваются на структурном уровне многочисленными связями астроцитов друг с другом, с другими типами клеток и с сосудами, что позволяет говорить о существовании астроцитарной сети [4–6]. Показано, что в интактном мозге большинство клеток астроглии своими отростками «контролируют» определенный участок ткани — домен, не перекрывающийся с доменами соседних астроцитов [4–6], но при активации астроцитов и при формировании глиоза астроцитарная организация ткани меняется [2, 6]. Выявлена морфологическая и нейрохимическая гетерогенность астроцитов в норме [4, 5] и неоднородность их изменений при глиозе [3, 7]. Обнаружено, что реактивные астроциты в зависимости от молекулярных путей, приводящих к их активации, имеют разное происхождение, морфологические признаки и профиль экспрессии специфических белков [2, 8–10]. В то же время функциональное значение глиоза до конца не выяснено. В связи с этим изучение особенностей реакций нейроглии в ПЗ очага привлекает значительное внимание исследователей [7, 8]; оно также важно для понимания механизмов повреждения и репарации ткани мозга при ишемическом повреждении и поиска возможностей терапевтического воздействия на эти процессы.

Цель работы — методами иммуноморфологии и компьютерной морфометрии оценить морфохимические изменения астроглии в разных областях перифокальной зоны моделируемого инфаркта мозга в зависимости от сроков его воспроизведения.

Материалы и методы

Эксперимент проводили на белых беспородных крысах (самцы весом 250–300 г, $n=15$). Манипуляции с животными проводили с соблюдением рекомендаций Европейской конвенции по защите животных. Животные были

разделены на три группы: интактную ($n=5$) и две экспериментальные ($n=5$ в каждой группе) на 3-й и 21-й дни после ишемического инфаркта мозга. Для моделирования фокальной ишемии в левом полушарии головного мозга животным под общей анестезией (хлоралгидрат, 400 мг/кг, внутривенно) после трепанации черепа проводили окклюзию левой ветви средней мозговой артерии (ОСМА) и подходящей к ней вены, с одновременной перевязкой ипсилатеральной сонной артерии. Место ОСМА было выбрано так, чтобы ишемическое поражение локализовалось преимущественно в сенсомоторной области коры [11–13]. Операцию выполняли сотрудники кафедры физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова. Мозг извлекали и фиксировали в нейтральном 4% формалине, заключали в парафиновые блоки, которые раскладывали на срезы толщиной 7 мкм. Для морфологического контроля срезы окрашивали крезильным фиолетовым, а для выявления дегенерирующих нейронов использовали 0,001% раствор красителя FluoroJade C (Merck Millipore, Германия), предварительно выдерживая 5 мин срезы в 0,06% растворе $KMnO_4$.

Иммуногистохимические реакции проводили с помощью кроличьих антител (Sigma-Aldrich, США), выявляя кислый глиофибрилярный белок (GFAP), глутаминсинтазу (GlnS) и аквапорин-4 (AQP4). Растворы антител готовили на 0,1 М фосфатно-солевом буфере (pH=7,2), содержащем 1% бычьего сывороточного альбумина и 0,1% Тритона X100. Перед окрашиванием срезы последовательно обрабатывали, промывая после каждого этапа: в 0,3% растворе H_2O_2 (10 мин); в цитратном буфере pH=6,0 (10 мин, 80–90°C); первичными кроличьими антителами — 18 час, вторичными антителами (мышинные против кролика, 1:40) — 4 час и для развития окрашивания обрабатывали авидинпероксидазой (1:40, 2 час). Пероксидазную метку выявляли 0,05% раствором 3,3-диаминобензидина с усилением $CoCl_2$ (набор SigmaFast, Sigma-Aldrich, США). Микроглию и макрофаги окрашивали конъюгированными с биотином лектинами WGA (Лектинотест, Украина) и IB4 (Sigma-Aldrich, США) [14]. Срезы инкубировали 18 час при 4°C в растворе лектина (0,25 мг/мл) на 0,1М Трис-HCl буфере (pH=7,4–7,6) с 0,1% Твин-80. Продукт реакции выявляли авидинпероксидазным методом, как описано выше.

Изучение и морфометрия срезов проводились с помощью микроскопов Leica DMLB или Nikon Eclipse NiU, оснащенных цифровыми камерами и системами анализа изображений. Плотность распределения клеток определяли, используя объектив $\times 40$ в поле зрения микроскопа (0,087 мм²), выводимого на экран монитора, и исследовали не менее 50 полей зрения на 10 срезах на одно животное. Интенсивность иммуномечения оценивали на изображении, получаемом на экране монитора, по значению яркости (8 бит) с коррекцией фона. Форму астроцитов определяли в программе Leica QWin с помощью созданной нами процедуры, которая позволяла после ручной сегментации объектов на изображении оценивать число, длину и площадь, занимаемую отростками астроцитов (“convex hull” —

наименьший выпуклый многоугольник, описывающий фигуру), а также форму дерева отростков — кругообразность ("roundness"), согласно формуле: $C=4\pi S/P^2$, где S — площадь объекта, P — его периметр. Подробно методы, использованные нами, описаны ранее [15].

Если учесть, что отростки астроцитов образуют непрерывающиеся домены, то организация глиальной сети в интактном мозге должна близко соответствовать разбиению, получаемому на диаграммах Вороного, которое создается на основе локализации ядер клеток, что ранее было применено при анализе реактивных астроцитов на модели болезни Альцгеймера [16]. В нашей работе для оценки пространственного распределения астроцитов и построения диаграммы Вороного изучали 20–25 полей зрения на одно животное, используя программы Leica Qwin и Ка-Ме [17]. Последнюю также применяли для вычисления коэффициента Кларка-Эванса, используемого для сравнения распределений точек на плоскости [18].

Статистический анализ проводили в программе StatSoft Statistica 6.0. Полученные результаты даны в форме $M \pm SE$, где M — среднее значение, SE — стандартная ошибка среднего. Для сравнения групп использовали дисперсионный анализ ANOVA с апостериорным тестом Fisher LSD, значимыми считали изменения при $p < 0,05$.

Результаты

В коре головного мозга оперированных животных на стороне ОСМА получали очаг некроза и расположенную вокруг него ПЗ (рис. 1А, В). В очаге некроза сохранные нейроны и астроциты на 3-й день после ОСМА не определялись, но выявлялись лишь редкие сморщенные и гиперхромные нервные клетки, а также стаз и отек сосудов. На 21-й день очаг очищался от некротических масс и вокруг него появлялся плотный глиальный рубец. В ПЗ инфаркта степень повреждения нервных клеток и реактивных изменений астроцитов зависела от удаленности их от очага некроза и сроков, прошедших с момента ОСМА. По степени морфологических превращений астроглии в ПЗ выделяли «краевую область» или область рубец-формирующих астроцитов, прилежащую к очагу инфаркта, и «область реактивных изменений», в которой по мере удаления от очага интенсивность реактивных изменений снижалась. В краевой области — ее ширина на 3-й день после ОСМА составила 404 ± 13 мкм, а на 21-й день — 135 ± 7 мкм — происходила поляризация астроцитов, отростки которых формировали перекрывающиеся сети. В этой области на 3-й день после ОСМА наблюдали разную степень изменений астроцитов: гипертрофированные клетки, реактивные (рис. 2А, В, С) и дегенерирующие глиоциты с признаками клеточного отека, низкой экспрессией GFAP и вакуолизированными отростками. При окрашивании лектином IB4 обнаруживали микроглиоциты на разных стадиях трансформации — от клеток, теряющих отростки, до микроглии, приобретающей амeboидную форму (рис. 2Д, Е, F). Красителем FluoroJade определяли многочисленные дегенерирующие нервные клетки (рис. 1С). Краевая область постепенно переходила в область реактивных изменений, где преобладали сохранные нейроны, а сморщенные, гиперхромные или вакуолизированные нервные клетки встречались редко, но экспрессия GFAP в астроцитах была повышена. На 21-й день после ОСМА краевая область рубца и область реактивных изменений были четко разграничены. В первой нейроны отсутствовали, а во второй выраженные патоло-

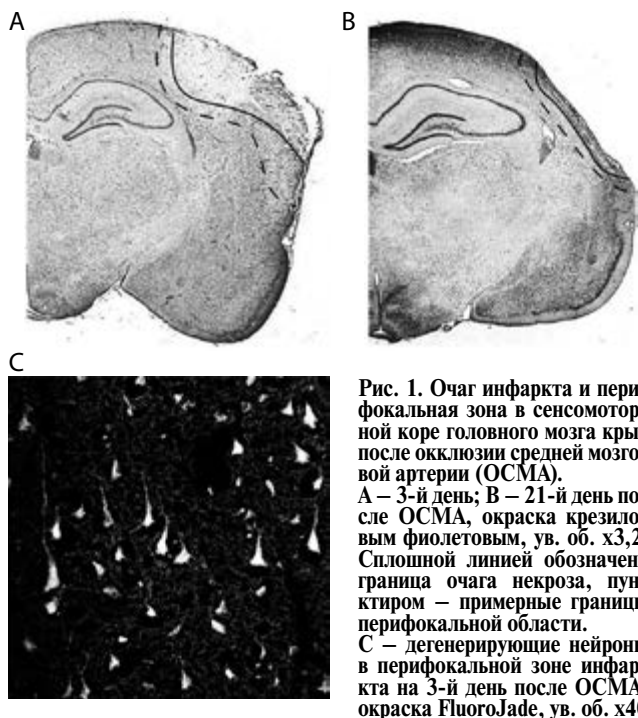


Рис. 1. Очаг инфаркта и перифокальная зона в сенсомоторной коре головного мозга крыс после окклюзии средней мозговой артерии (ОСМА). А — 3-й день; В — 21-й день после ОСМА, окраска крезил-фиолетовым, ув. об. $\times 3,2$. Сплошной линией обозначена граница очага некроза, пунктиром — примерные границы перифокальной области. С — дегенерирующие нейроны в перифокальной зоне инфаркта на 3-й день после ОСМА, окраска FluoroJade, ув. об. $\times 40$

Fig. 1. Infarction focus and the perifocal zone in the sensorimotor cortex of rat brain after middle cerebral artery occlusion (MCAO) A — day 3; B — day 21 after MCAO; cresyl violet staining, $\times 3,2$ magnification. The solid line shows the border of necrotic focus; the dashed line shows the approximate borders of the perifocal zone; C — degenerating neurons in the perifocal zone of infarction on day 3 after MCAO; Fluoro-Jade staining, $\times 40$ magnification

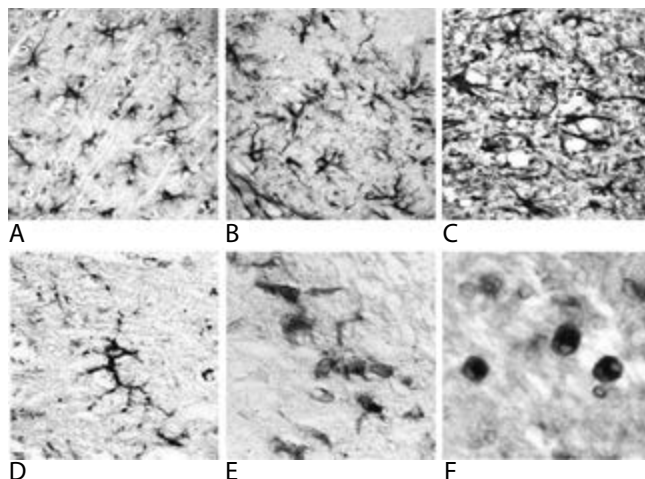


Рис. 2. Изменения морфологии астроцитов (А, В, С) и микроглии (Д, Е, F) в краевой области перифокальной зоны после ОСМА. А — интактный контроль, сенсомоторная область коры; В — 3-й день после ОСМА; С — 21-й день после ОСМА, иммуногистохимическая реакция на GFAP, ув. об. $\times 40$; Д — разветвленная микроглия, интактный контроль; Е — трансформация микроглии в амeboидную форму, окраска лектином IB4, ув. об. $\times 100$; F — фагоцитирующие клетки в краевой области, окраска лектином WGA, ув. об. $\times 100$

Fig. 2. Changes in the morphology of astrocytes (A, B, C) and microglial cells (D, E, F) at the periphery of the perifocal zone after middle cerebral artery occlusion. A — intact control, the sensorimotor cortex; B — day 3 after MCAO; C — day 21 after MCAO, immunohistochemical response to GFAP, $\times 40$ magnification; D — branched microglia, intact control; E — transformation of microglia into the amoeboid form, lectin IB4 staining, 100 magnification; and F — phagocytising cells in the periphery, lectin WGA staining, $\times 100$ magnification

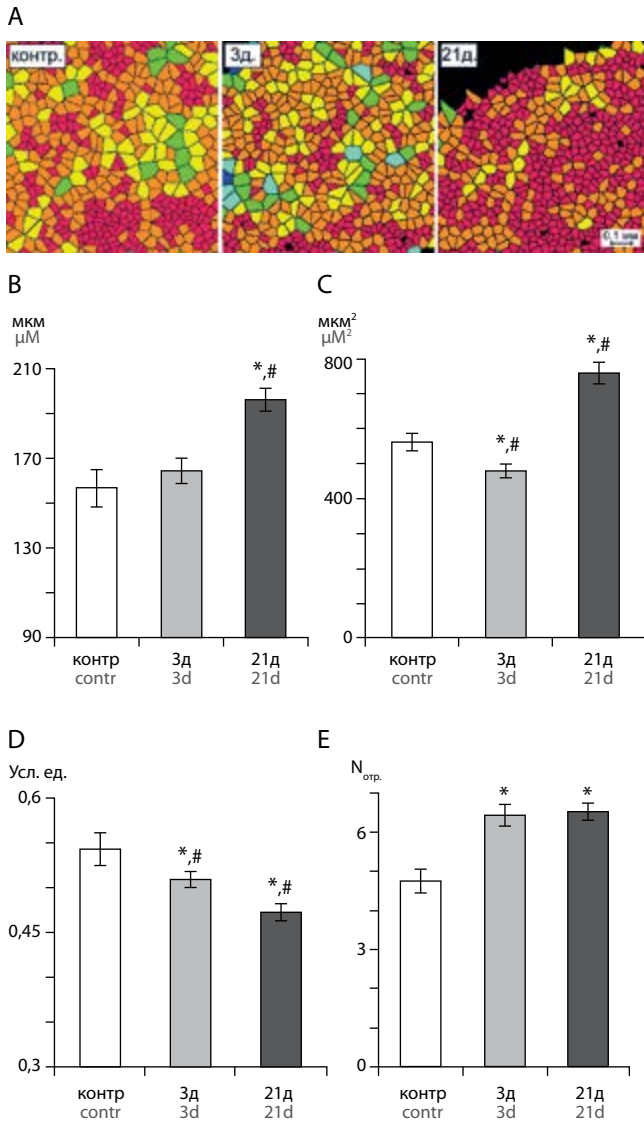


Рис. 3. Изменения доменной организации астроцитов (А) и параметров их отростков (В, С, D, Е) в перифокальной зоне инфаркта после ОСМА.

А – примеры диаграмм Вороного для перифокальной зоны инфаркта в контроле, на 3-й и 7-й дни после ОСМА. Восьмицветной шкалой закодированы размеры доменов от синего к красному (по мере уменьшения размеров); В – длина отростков астроцитов; С – площадь, занимаемая отростками; D – фактор формы (roundness); Е – число отростков астроцитов.

Обозначения: «контр.» – intactные животные, белые столбцы; «3 д» – 3-й день после ОСМА, серые столбцы; «21 д» – 21-й день после ОСМА, черные столбцы. Данные представлены в виде средних значений и стандартной ошибки. * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем, # – $p < 0,05$ по сравнению с днем 3 после ОСМА; ANOVA Post Hoc Fisher LSD test

Fig. 3. Changes in the domain organization of astrocytes (A) and parameters of their processes (B, C, D, E) in the perifocal zone of cerebral infarction after middle cerebral artery occlusion.

A – examples of Voronoi diagrams for the perifocal zone of the infarction for the control on day 3 and 7 after MCAO. The eight-point color scale, from blue to red, codes for domain size (in decreasing order); B – length of astrocyte processes; C – the area occupied by the processes; D – form factor (roughness); E – the number of astrocyte processes.

Notation: «contr.» – intact animals, white columns; «d3» – day 3 after MCAO, gray columns; «d21» – day 21 after MCAO, black columns. The data are reported as the mean and the standard deviation. * – $p < 0.05$ compared to the control; # – $p < 0.05$ compared to day 3 after MCAO; ANOVA Post Hoc Fisher LSD test

гические изменения нейронов не определялись, астроциты имели нормальную морфологию и экспрессия GFAP в них была повышена незначительно.

Морфометрические измерения в ПЗ инфаркта показали, что на 3-й день после ОСМА плотность распределения GFAP-позитивных астроцитов по сравнению с интактным контролем увеличилась на 41% в слое V, однако эти изменения не были статистически значимыми, а на 21-й день после ОСМА она увеличивалась почти втрое в основном за счет увеличения числа астроцитов в глиальном рубце. При помощи диаграмм Вороного выявили, что в норме астроциты распределялись неравномерно (рис. 3А), но неравномерность распределения и вариабельность размеров астроцитарных доменов еще больше возрастали на 3-й день после ОСМА, а на 21-й день они снижались. Среднее значение индекса дисперсии (variance to mean ratio, VMR), означающее вариабельность площади астроцитарных доменов, в контроле равнялось 1,71, через 3 дня после ОСМА – 4,51, через 21 день – 2,68. Среднее значение коэффициента Кларка-Эванса в ПЗ между экспериментальными группами значимо различалось, и на 3-й день после ОСМА оно составляло $R = 0,79 \pm 0,04$, а на 21-й день $R = 0,95 \pm 0,04$. Полученные результаты соответствуют разным типам распределения астроцитарных доменов ($R < 1$ – разреженное, $R = 1$ – случайное) [18].

Суммарная длина отростков астроцитов в ПЗ инфаркта на 3-й день после ОСМА по сравнению с контролем не менялась, а на 21-й день она достоверно увеличивалась на 28% (рис. 3В). Число отростков астроцитов, выявляемых в ПЗ, было достоверно выше контрольных значений как на 3-й, так и на 21-й дни после ОСМА (рис. 3Е). По сравнению с контролем площадь, занимаемая отростками астроцитов в ПЗ, достоверно менялась: она снижалась на 15% на 3-й день и увеличивалась на 35% на 21-й день (рис. 3С). Увеличение площади отростков наряду с уменьшением размеров доменов и увеличением плотности астроцитов свидетельствует о значительном перекрытии отростков астроцитов и нарушении доменной организации при формировании глиального рубца. Образование рубца также сопровождалось поляризацией (вытягиванием) астроцитов к области некроза, что подтверждает значимое снижение фактора формы «округлость» в обеих экспериментальных группах (рис. 3D).

Как показали наши исследования, GlnS локализовалась в телах и отростках астроцитов и округлых клетках без отростков, которые обнаруживались в контроле лишь в белом веществе, а на 3-й и 21-й дни после ОСМА выявлялись в «потоке» глиальных клеток, мигрирующих из структур белого вещества к области инфаркта (рис. 4С). GlnS лучше всего выявлялась в астроцитах начальных сегментов отростков. На 3-й день после ОСМА экспрессия фермента снижалась в краевой области ПЗ, слабо выявлялась в отростках астроглии и, наоборот, была повышена на удалении от очага инфаркта. На 21-й день наблюдали противоположные изменения – окрашивание на GlnS было увеличено в краевой области, а на удалении от нее – нормализовалось (рис. 4А, В).

В зоне реактивных изменений на 3-й день после ОСМА окрашивание AQP4 было выражено слабо, что говорит о снижении экспрессии AQP4 астроцитами и его перераспределении в ПЗ инфаркта (рис. 4D, Е, F, рис. 5). Это наблюдали как в краевой области, примыкающей к некрозу, так и на удалении от нее (рис. 4D). Кроме того, значимо

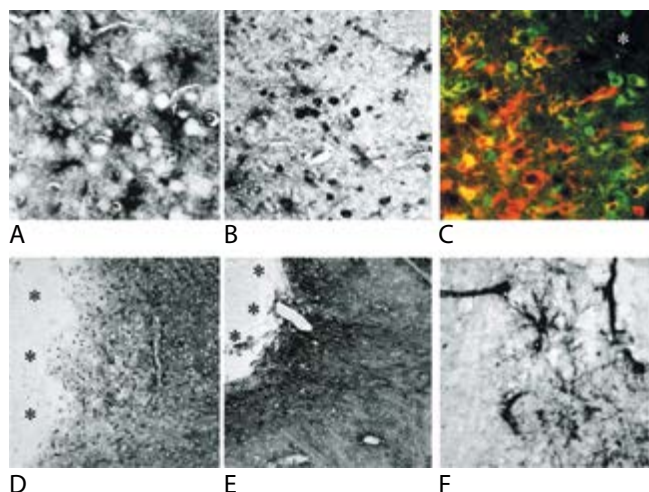


Рис. 4. Изменения распределения глутаминсинтетазы (А, В, С) и аквапорина-4 (D, E, F) в перифокальной зоне инфаркта после ОСМА. А — увеличение экспрессии GlnS в зоне реактивных изменений на 3-й день ОСМА; В — снижение экспрессии GlnS в краевой зоне на 3 день после ОСМА; С — совместное выявление GlnS (зеленым) и GFAP (красным) в области рубца на 21 день. Локализация аквапорина-4 в перифокальной зоне инфаркта на 3-й (D) и 21-й дни (E) после ОСМА. F — локализация аквапорина-4 на отростках активированного астроцита (ув. об. $\times 40$); * — область очага инфаркта. (А, В, С, D) — ув. об. $\times 40$; (E, F) — ув. об. $\times 10$

Fig. 4. Changes in distribution of glutamine synthetase (A, B, C) and aquaporin 4 (D, E, F) in the perifocal zone of infarction after middle cerebral artery occlusion.

A — increased GlnS expression in the zone of reactive changes on day 3 after MCAO; B — decreased GlnS expression in the periphery on day 3 after MCAO; C — joint detection of GlnS (shown with green) and GFAP (shown with red) in a region of scar on day 21. Aquaporin 4 is located in the perifocal zone of infarction on day 3 (D) and 21 (E) after MCAO; F — aquaporin 4 resides on processes of an activated astrocyte ($\times 40$ magnification). * — the infarction focus area. (A, B, C, F) — $\times 40$ magnification; (D, E) — $\times 10$ magnification

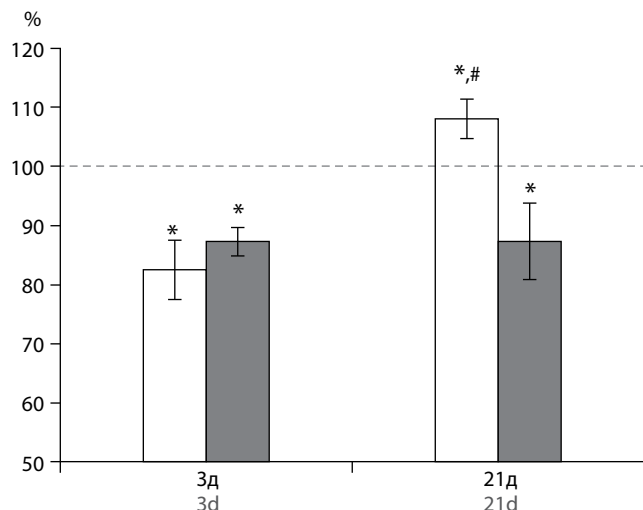


Рис. 5. Изменения интенсивности иммуногистохимического окрашивания на аквапорин-4 (интактный контроль — 100%) в перифокальной зоне инфаркта на 3-й и 21-й дни после ОСМА.

Обозначения: «3 д» — 3-й день после ОСМА, «21 д» — 21-й день после ОСМА. Белые столбики — краевая зона, черные столбики — зона реактивных изменений

Fig. 5. Changes in intensity of immunohistochemical staining of aquaporin 4 (intact control — 100%) in the perifocal zone of infarction on day 3 and 21 after MCAO.

Notation: «d3» — day 3 after MCAO; «d21» — day 21 after MCAO. White columns show the periphery; black columns, the area of reactive changes

уменьшалась объемная фракция сосудов, выявляемых при окрашивании на AQP4 (на 83% — в краевой области и на 24% — в области реактивных изменений). Наряду с этим выявляли отдельные астроциты с локализацией AQP4 по всей поверхности отростков (рис. 4F). На 21-й день после ОСМА экспрессия AQP4 в краевой зоне рубца достоверно возрастала, что сопровождалось интенсивным окрашиванием глиальных отростков (рис. 4E).

Обсуждение

Астроглиоз — типичный ответ нервной ткани на ее повреждение, но в зависимости от механизма и природы повреждения дифференцируют и характер глиоза [4]. Так, при постепенно развивающемся нейродегенеративном процессе глиоз протекает по изоморфному типу, без нарушения структуры глиальной сети, а при острой травме — по анизоморфному типу, с образованием рубца [2, 8, 9]. Как показало наше исследование, при повреждении, вызываемом ОСМА, наблюдаются как изоморфный, так и анизоморфный типы глиоза, что зависит от их удаленности от очага поражения. Параметры астроцитарных доменов и распределение астроглии в ПЗ инфаркта меняются в зависимости от сроков после возникновения ишемического очага, что, по-видимому, связано как с гибелью части глиальных клеток в острую фазу очага, так и с активацией глиальных клеток — гипертрофией отростков астроцитов, их делением *in situ* и миграцией [2, 3, 10]. Выявленные нами изменения формы астроцитов отражают перестройку глио-васкулярных и глио-нейрональных контактов, формируемых дистальными отделами их отростков [4, 19]. Так, уменьшение площади, занимаемой отростками в остром периоде инфаркта, указывает на нарушение контактов астроцитов с сосудами и другими клетками, а увеличение площади отростков и их перекрытие говорит о формировании плотного защитного барьера, отграничивающего очаг повреждения.

По данным литературы, GFAP-позитивные астроциты, окружающие ишемическую зону, начинают активироваться через 4–6 час после ее возникновения [1] и со временем формируют компактный рубец [1, 4]. Различают умеренный и интенсивный глиоз, последний может быть компактным или диффузным [4, 9]. При умеренном глиозе в области реактивных изменений в ПЗ отростки отдельных астроцитов на 3-й и 21-й дни эксперимента не перекрываются, а экспрессия структурных белков повышена пропорционально степени реактивности клеток, что соответствует данным литературы [7]. В краевой области ПЗ изменения астроцитов на 3-й день эксперимента переходят в стадию диффузного глиоза, при котором экспрессия GFAP астроцитами резко усиливается, идет их активная пролиферация с гипертрофией отростков и частичным перекрытием астроцитарных доменов. Изменения астроцитов краевой области на 21-й день характеризовались как компактный глиоз, направленный на формирование глиального рубца, отделяющего поврежденную ткань от жизнеспособной, что подавляет аксональную регенерацию и образование синапсов и ограничивает терапевтические возможности [2, 9]. Следовательно, изменения астроцитов в ПЗ зависят от их удаленности от ишемического очага и от срока, прошедшего после его появления.

Помимо структурных изменений, связанных с активацией астроцитов, мы обнаружили и нейрохимическую неоднородность ПЗ. Важнейшие функции метаболизма астроцитов, такие как обмен нейротрансмиттеров (глутамата

и ГАМК) и синтез лактата, служащего энергетическим субстратом для нейронов, связаны с ферментом GlnS [19, 20]. Выявленные особенности экспрессии GlnS в перифокальной зоне инфаркта согласуются с данными литературы, свидетельствующими о перераспределении фермента в астроцитах в зависимости от их функционального состояния [7]. Перераспределение GlnS в отростках отражает изменения медиаторного и энергетического обмена в нервной ткани, а снижение ее экспрессии на ранних сроках после инфаркта может быть важным фактором вторичной гибели нейронов, так как увеличивает содержание внеклеточного глутамата и проницаемость воды в астроцитах, что способствует развитию отека [19, 21]. Кроме того, в ПЗ инфаркта по сравнению с контролем значительно снижалась экспрессия белка водных каналов AQP4, который локализуется в концевых ножках астроцитов, контактирующих с сосудами [21, 22]. Можно предположить, что изменения экспрессии AQP4 и перераспределение локализации водных каналов у астроцитов на 3-й день после ОСМА, формирующих глиальный рубец, связаны с развитием отека, нарушением контактов астроцитов с сосудами и нарушением транспорта воды, что находит подтверждение в литературе [1, 19, 21]. При этом экспрессия аквапорина в зоне рубца на 21-й день, наоборот, была повышена относительно контроля, что свидетельствует о функциональной роли рубец-формирующих астроцитов в поддержании водного и ионного баланса.

При умеренном глиозе структурно-функциональные изменения астроцитов носят обратимый характер, а при компактном глиозе они необратимы [2, 4]. Вместе с тем, по-видимому, разные типы глиоза не являются последовательными стадиями активации астроцитов [2, 4], а имеют разное функциональное значение и различаются запускающими их молекулярными факторами [8, 9]. Популяции реактивных астроцитов различны не только фенотипиче-

ски, но и происходят из разных клеточных предшественников [8, 10, 20]. Следовательно, выявленные в проведенном исследовании морфологические и нейрохимические изменения подчеркивают функциональные различия между транзиторно-активированной астроглией (на удалении от очага инфаркта) и рубцовыми астроцитами, теряющими доменную организацию и отличающимися значительными перестройками цитоскелета, изменениями локализации и экспрессии глиальных белков.

Таким образом, характер структурных и функциональных изменений астроцитов в ПЗ инфаркта зависит от расстояния до очага поражения и от сроков, прошедших после ишемического повреждения. В зависимости от тяжести нарушения глии-нейрональных и глии-васкулярных взаимодействий реактивные астроциты по-разному проявляют свои морфохимические свойства. Рубец-формирующие астроциты приобретают поляризованную форму, не сохраняют доменную организацию и перераспределяют глутаминсинтетазу и аквапорин-4 в отростках. Транзиторно-активированные астроциты отличаются менее выраженными изменениями отростков и сохраняют доменную организацию; вместе с тем они увеличивают экспрессию белков, участвующих в обменных процессах, что указывает на усиление их гомеостатических функций.

Благодарность. Авторы статьи выражают искреннюю благодарность за консультативную и методическую помощь в работе сотрудникам Кафедры физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова: зав. кафедрой, д.б.н., профессору В.Б. Кошелеву и доценту, к.б.н. С.А. Гавриловой.

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

Список литературы

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина; 2001. 328 с.
2. Fernaud-Espinosa I., Nieto-Sampedro M., Bovolenta P. Differential activation of microglia and astrocytes in aniso- and isomorphic gliotic tissue. *Glia*. 1993; 8: 277–291. DOI:10.1002/glia.440080408. PMID: 8406684.
3. Rusnakova V., Honsa P., Dzamba D. et al. Heterogeneity of astrocytes: from development to injury – single cell gene expression. *PLoS ONE*. 2013; 8: e69734. DOI: 10.1371/journal.pone.0069734. PMID: 23940528.
4. Sofroniew M.V., Vinters H.V. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol*. 2010; 119: 7–35. DOI: 10.1007/s00401-009-0619-8. PMID: 20012068.
5. Sosunov A.A., Wu X., Tsankova N.M. et al. Phenotypic heterogeneity and plasticity of isocortical and hippocampal astrocytes in the human brain. *J. Neurosci*. 2014; 34: 2285–2298. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4037-13.2014. PMID: 24501367.
6. Wilhelmsson U., Bushong E.A., Price D.L. et al. Redefining the concept of reactive astrocytes as cells that remain within their unique domains upon reaction to injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2006; 103: 17513–17518. DOI: 10.1073/pnas.0602841103. PMID: 17090684.
7. Wagner D.C., Scheibe J., Glocke I. et al. Object-based analysis of astroglial reaction and astrocyte subtype morphology after ischemic brain injury. *Acta Neurobiol. Exp*. 2013; 73: 79–87. PMID: 23595285.
8. Моргун А.В., Малиновская Н.А., Комлева Ю.К. и др. Структурная и функциональная гетерогенность астроцитов головного мозга: роль в нейродегенерации и нейровоспалении. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014; 5: 138–148. DOI: http://dx.doi.org/10.20538/1682-0363-2014-5-138-148.
9. Anderson M.A., Ao Y., Sofroniew M.V. Heterogeneity of reactive astrocytes. *Neurosci. Lett*. 2014; 565: 23–29. DOI:10.1016/j.neulet.2013.12.030. PMID: 24361547.
10. Villarreal A., Rosciszewski G., Murta V. et al. Isolation and characterization of ischemia-derived astrocytes (IDAs) with ability to transactivate quiescent astrocytes. *Front Cell Neurosci*. 2016; 10: 139. DOI: 10.3389/fncel.2016.00139. PMID: 27313509.

References

1. Gusev E.I., Skvortsova V.I. *Ishemiya golovnogogo mozga*. [Brain Ischaemia]. Moscow, Meditsina., 2001. 328 p. (In Russ.)
2. Fernaud-Espinosa I., Nieto-Sampedro M., Bovolenta P. Differential activation of microglia and astrocytes in aniso- and isomorphic gliotic tissue. *Glia*. 1993; 8: 277–291. DOI:10.1002/glia.440080408. PMID: 8406684.
3. Rusnakova V., Honsa P., Dzamba D. et al. Heterogeneity of astrocytes: from development to injury – single cell gene expression. *PLoS ONE*. 2013; 8: e69734. DOI: 10.1371/journal.pone.0069734. PMID: 23940528.
4. Sofroniew M.V., Vinters H.V. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol*. 2010; 119: 7–35. DOI: 10.1007/s00401-009-0619-8. PMID: 20012068.
5. Sosunov A.A., Wu X., Tsankova N.M. et al. Phenotypic heterogeneity and plasticity of isocortical and hippocampal astrocytes in the human brain. *J. Neurosci*. 2014; 34: 2285–2298. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4037-13.2014. PMID: 24501367.
6. Wilhelmsson U., Bushong E.A., Price D.L. et al. Redefining the concept of reactive astrocytes as cells that remain within their unique domains upon reaction to injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2006; 103: 17513–17518. DOI: 10.1073/pnas.0602841103. PMID: 17090684.
7. Wagner D.C., Scheibe J., Glocke I. et al. Object-based analysis of astroglial reaction and astrocyte subtype morphology after ischemic brain injury. *Acta Neurobiol. Exp*. 2013; 73: 79–87. PMID: 23595285.
8. Morgun A.V., Malinovskaya N.A., Komleva Y.K. et al. [Structural and functional heterogeneity of astrocytes in the brain: Role in neurodegeneration and neuroinflammation]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2014; 5: 138–148. DOI: http://dx.doi.org/10.20538/1682-0363-2014-5-138-148. (In Russ.)
9. Anderson M.A., Ao Y., Sofroniew M.V. Heterogeneity of reactive astrocytes. *Neurosci. Lett*. 2014; 565: 23–29. DOI:10.1016/j.neulet.2013.12.030. PMID: 24361547.
10. Villarreal A., Rosciszewski G., Murta V. et al. Isolation and characterization of ischemia-derived astrocytes (IDAs) with ability to transactivate quiescent astrocytes. *Front Cell Neurosci*. 2016; 10: 139. DOI: 10.3389/fncel.2016.00139. PMID: 27313509.

11. Самойленкова Н.С., Гаврилова С.А., Кошелев В.Б. Защитный эффект гипоксического и ишемического preconditioning при локальной ишемии мозга крыс. Доклады Академии наук. 2007. 414 (2): 283–285.
12. Худоевков Р.М., Самойленкова Н.С., Гаврилова С.А. и др. Preconditioning как метод нейропротекции при моделировании инфаркта мозга. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2009; 2: 26–30.
13. Худоевков Р.М., Савинкова И. Г., Струкова С. М. и др. Влияние активированного протеина С на размеры моделируемого ишемического очага и морфометрические показатели нейронов и нейроглии в его перифокальной зоне. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014; 4: 534–538.
14. Лутик Б.Д., Ященко А.М., Лутик А.Д. Лектинопероксидазные маркеры микроглии в парафиновых срезах. Архив патологии. 1991; 10: 60–63.
15. Худоевков Р.М., Воронков Д.Н. Современные возможности компьютерной морфометрии в иммуногистохимических исследованиях мозга. В кн.: Пирадов М.А., Иллариошкин С.Н., Танашиан М.М. (ред.) Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии. М.: «АТМО», 2015. Т.3: 198–248.
16. Galea E., Morrison W., Hudry E. et al. Topological analyses in APP/PS1 mice reveal that astrocytes do not migrate to amyloid- β plaques. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2015; 112: 15556–15561. DOI: 10.1073/pnas.1516779112. PMID: 26644572.
17. Khiripet N., Khantuwan W., Jungck J.R. Ka-me: a Voronoi image analyzer. Bioinformatics. 2012; 28: 1802–1804. DOI: 10.1093/bioinformatics/bts253. PMID: 22556369
18. Харитонов С.П. Метод «ближайшего соседа» для математической оценки распределения биологических объектов на плоскости и на линии. Вестник нижегородского ун-та. Серия: Биология. 2005; 1: 213–221.
19. Gunnarson E., Zelenina M., Axehult G. et al. Identification of a molecular target for glutamate regulation of astrocyte water permeability. Glia. 2008; 56: 587–596. DOI: 10.1002/glia.20627. PMID: 18286643.
20. Anlauf E., Derouiche A. Glutamine synthetase as an astrocytic marker: its cell type and vesicle localization. Front Endocrinol. 2013; 4: 144. DOI: 10.3389/fendo.2013.00144. PMID: 24137157.
21. Zelenina M. Regulation of brain aquaporins. Neurochem. Int. 2010; 57: 468–488. DOI: 10.1016/j.neuint.2010.03.022. PMID: 20380861.
22. Hubbard J.A., Hsu M.S., Seldin M.M., Binder D.K. Expression of the astrocyte water channel aquaporin-4 in the mouse brain. ASN Neuro. 2015; 7: PII: 1759091415605486. DOI: 10.1177/1759091415605486. PMID: 26489685.
11. Samoilenkova N.S., Gavrilova S.A., Koshelev V.B. [Protective effect of hypoxic and ischemic preconditioning in rat brain local ischemia]. Dokl Biol Sci. 2007; 414: 183–184. DOI: 10.1134/S0012496607030039. PMID: 17668615. (In Russ.)
12. Khudoerkov R.M., Samoylenkova N.S., Gavrilova S.A. et al. [Preconditioning as a method of neuroprotection in a model of brain infarct]. Annals of clinical and experimental neurology. 2009; 2: 26–30. (In Russ.)
13. Khudoerkov R.M., Savinkova I.G., Strukova S.M. et al. [Effects of activated protein C on the size of modeled ischemic focus and morphometric parameters of neurons and neuroglia in its perifocal zone]. Bull Exp Biol Med. 2014; 157: 530–534. DOI: 10.1007/s10517-014-2607-9. PMID: 25110099 (In Russ.)
14. Lutsik B.D., Iashchewko A.M., Lutsik A.D. [Lectin-peroxidase markers of the microglia in paraffin sections]. Arkh Patol. 1991; 10: 60–3. PMID: 1793382 (In Russ.)
15. Khudoerkov R.M., Voronkov D.N. [Modern possibilities of computer-assisted morphometry in immunohistochemical studies of brain]. In: XXI Century Neurology: diagnostic, treatment and research technologies. Eds. Piradov M.A., Illarioshkin S.N., Tanashyan M.M.. Moscow. ATMO, 2015. 3: 198–248. (In Russ.)
16. Galea E., Morrison W., Hudry E. et al. Topological analyses in APP/PS1 mice reveal that astrocytes do not migrate to amyloid- β plaques. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2015; 112: 15556–15561. DOI: 10.1073/pnas.1516779112. PMID: 26644572.
17. Khiripet N., Khantuwan W., Jungck J.R. Ka-me: a Voronoi image analyzer. Bioinformatics. 2012; 28: 1802–1804. DOI: 10.1093/bioinformatics/bts253. PMID: 22556369
18. Kharitonov S.P. [Nearest-neighbor distance method for the evaluation of distribution of different biological objects in a plane or in a line]. Vestnik nizhegorodskogo universiteta. Seriya biologiya. 2005; 1: 213–221. (In Russ.)
19. Gunnarson E., Zelenina M., Axehult G. et al. Identification of a molecular target for glutamate regulation of astrocyte water permeability. Glia. 2008; 56: 587–596. DOI: 10.1002/glia.20627. PMID: 18286643.
20. Anlauf E., Derouiche A. Glutamine synthetase as an astrocytic marker: its cell type and vesicle localization. Front Endocrinol. 2013; 4: 144. DOI: 10.3389/fendo.2013.00144. PMID: 24137157.
21. Zelenina M. Regulation of brain aquaporins. Neurochem. Int. 2010; 57: 468–488. DOI: 10.1016/j.neuint.2010.03.022. PMID: 20380861.
22. Hubbard J.A., Hsu M.S., Seldin M.M., Binder D.K. Expression of the astrocyte water channel aquaporin-4 in the mouse brain. ASN Neuro. 2015; 7: PII: 1759091415605486. DOI: 10.1177/1759091415605486. PMID: 26489685.

Информация об авторах: Воронков Дмитрий Николаевич — ст. науч. сотр. лаб. функциональной морфохимии ФГБНУ НЦН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 916-34-72; e-mail: voronkovdm@gmail.com;
Сальникова О.В. — мл. науч. сотр. лаб. функциональной морфохимии ФГБНУ НЦН;
Худоевков Р.М. — зав. лаб. функциональной морфохимии ФГБНУ НЦН.

Information about the authors: Dmitriy N. Voronkov, Senior Fellow, Research Center of Neurology, Russia, 125367, Moscow, Volokolamskoe sh., 80. Tel. +7-916-2169396. E-mail: voronkovdm@gmail.com;
Olga V. Sal'nikova, Junior Fellow, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Rudolf M. Khudoerkov, Head of Laboratory, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

Для цитирования: Воронков Д.Н., Сальникова О.В., Худоевков Р.М. Иммуноцитохимические и морфометрические изменения астроглии в перифокальной зоне моделируемого инфаркта мозга. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2017; 11(1): 40-46.

For citation: Voronkov D.N., Sal'nikova O.V., Khudoerkov R.M. [Immunocytochemical and morphometric changes in astroglial cells in the perifocal zone of the cerebral infarction model]. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2017; 11(1): 40-46. (In Russ.)

Новые подходы к оценке признаков нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях

А.О. Чечеткин, Л.Д. Друина, А.Н. Евдокименко, Т.С. Гулевская, С.И. Скрылев, М.М. Танашян

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. Использование контрастных препаратов при ультразвуковом исследовании сосудов стало новым направлением в неинвазивной оценке признаков нестабильности атеросклеротической бляшки (АСБ), к важнейшим из которых относится характер ее неоваскуляризации. Однако остаются нерешенными вопросы, касающиеся точности методов количественной оценки неоваскуляризации бляшки.

Цель исследования. Оценить признаки нестабильности АСБ в сонных артериях по данным дуплексного сканирования с контрастным усилением с разработкой собственного подхода к количественной оценке неоваскуляризации.

Материалы и методы. В исследование вошли 26 больных с каротидным атеросклерозом, которым была выполнена каротидная эндартерэктомия ($n=27$) с последующей морфологической верификацией бляшек. Всем пациентам выполнялось стандартное дуплексное сканирование и сканирование с введением контрастного вещества «Соноvue».

Результаты. Неоваскуляризация выявлена во всех 27 АСБ по данным патоморфологического и ультразвукового исследования с контрастированием. Общее количество сосудов на 1 см^2 бляшки по результатам ультразвукового исследования составило $6-51$ [$21\pm 14/\text{см}^2$], по результатам патоморфологического исследования — $19-1224$ [$236\pm 249/\text{см}^2$]. Согласно результатам ультразвукового исследования, абсолютные значения находились вблизи величины плотности сосудов диаметром $\geq 30\text{ мкм}$ в бляшке, определенной при патоморфологическом исследовании, и значимо от нее не отличались ($p=0,67$). Сосуды диаметром $<20\text{ мкм}$, составлявшие до 96% от всех микрососудов АСБ по морфологическим данным, при ультразвуковом исследовании не определяются. В одном случае изъязвление поверхности АСБ удалось выявить только после введения контрастного вещества. Наибольшие сложности при ультразвуковой оценке неоваскуляризации представляли бляшки с включением кальция различной степени выраженности.

Заключение. Ультразвуковое исследование с контрастированием может быть использовано как информативный метод неинвазивного определения признаков нестабильности АСБ, позволяющий достаточно точно оценивать неоваскуляризацию при диаметре микрососудов $\geq 30\text{ мкм}$. Наличие кальция в АСБ может значительно влиять на результаты исследований.

Ключевые слова: атеросклероз сонных артерий, атеросклеротическая бляшка, неоваскуляризация, ультразвуковое исследование сосудов с контрастным усилением.

Novel approaches to assessing the signs of atherosclerotic plaque instability in the carotid arteries

Andrey O. Chechetkin, Lyudmila D. Druina, Anna N. Evdokimenko, Tatyana S. Gulevskaya, Sergey I. Skrylev, Marine M. Tanashyan

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. Application of contrast agents in vascular untrasonography has become a new direction in noninvasive assessment of signs of atherosclerotic plaque (ASP) instability; the type of plaque neovascularization being the major sign. However, questions regarding the accuracy of the methods for quantitative evaluation of plaque neovascularization are still to be answered.

Objective. To evaluate signs of ASP instability in the carotid arteries according to the contrast-enhanced duplex scanning data and to elaborate our own approach to quantitative evaluation of neovascularization.

Materials and methods. Twenty-six patients with carotid atherosclerosis who had been subjected to carotid endarterectomy ($n=27$) followed by morphological plaque verification were enrolled in this study. All patients underwent standard duplex scanning and scanning using contrast agent SonoVue.

Results. Neovascularization was revealed in all 27 patients with ASP according to the pathomorphological and contrast-enhanced ultrasonography data. The total number of vessels per cm^2 of plaque was $6-51$ [$21\pm 14/\text{cm}^2$] according to the ultrasonography data and $19-1224$ [$236\pm 249/\text{cm}^2$] according to the pathomorphological examination. According to the ultrasonography data, the absolute values were close to the density of plaque vessels $\geq 30\text{ }\mu\text{m}$ in diameter determined during pathomorphological examination and did not differ significantly from this value ($p = 0.67$). The morphology data show that vessels $<20\text{ }\mu\text{m}$ in diameter, which constituted up to 96% of all microvessels in ASP, cannot be detected by ultrasonography. In one case, ulceration of the ASP surface was detected only by contrast medium injection. Calcified plaques with different degrees of calcination imposed the greatest difficulties when performing ultrasonic assessment of neovascularization.

Conclusions. Contrast-enhanced untrasonography can be used as an informative method to noninvasively detect signs of ASP instability enabling rather accurate assessment of neovascularization at microvessel diameter $\geq 30\text{ }\mu\text{m}$. Calcification of ASPs may significantly affect the study results.

Keywords: atherosclerosis of carotid arteries, atherosclerotic plaque, neovascularization, contrast-enhanced vascular ultrasonography.

Введение

Атеросклеротическое поражение сонных артерий является одной из ведущих причин ишемического инсульта [1, 2]. На сегодняшний день, помимо наличия или отсутствия очаговой неврологической симптоматики, степень стеноза брахиоцефальных артерий остается главным показателем, на основании которого оценивается риск развития острого нарушения мозгового кровообращения и определяется дальнейшая тактика лечения [3]. Однако значимую роль при определении показаний к реконструктивному хирургическому вмешательству, равно как к выбору метода его выполнения, кроме степени стеноза артерий, играют признаки нестабильности атеросклеротической бляшки (АСБ).

В настоящее время к таким признакам, помимо структурных особенностей и состояния поверхности бляшки, стали относить неоваскуляризацию. До 80% новообразованных сосудов в бляшках различной локализации характеризуются структурными особенностями, включающими нарушение целостности эндотелиального пласта, неполноценные межэндотелиальные контакты и отсутствие слоя перицитов, что обуславливает их сниженную механическую прочность и склонность к разрыву, повышенную проницаемость для клеток крови и повторные кровоизлияния в бляшку, стимулирующие воспаление, окислительный стресс и дальнейшее прогрессирование атеросклеротического процесса [4–7]. Указанные процессы также повышают риск развития изъязвления покрышки бляшки и, как следствие, инсульта вследствие обтурирующего атеротромбоза внутренней сонной артерии или эмболии дистально расположенных артерий головного мозга фрагментами тромба или бляшки.

На связь повышенной неоваскуляризации АСБ с развитием кровоизлияния в бляшку и острых ишемических церебральных событий указывает целый ряд работ. Так, В. Dunmore et al. [7], обследовав 91 больного после каротидной эндартерэктомии (КЭЭ), показали, что распространенность неоваскуляризации и кровоизлияния в АСБ с вовлечением более 50% ее объема обнаружено в основном у симптомных больных. R. Mofidi et al. [8] также показали значительно более высокую плотность микрососудов (МС) в АСБ со стенозом более 50% и кровоизлиянием, а также в нестабильных АСБ с неровной поверхностью у 73 больных после КЭЭ. W. Hellings et al. [9] представили результаты исследования 818 больных после КЭЭ. Плотность МС и кровоизлияния в АСБ были связаны с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (инсульт, инфаркт миокарда), тогда как, вопреки традиционным взглядам, АСБ, состоящие из липидов, гладкомышечных клеток, коллагеновых волокон и кальцификатов, не были связаны с неблагоприятными клиническими событиями. В другом недавнем исследовании, проведенном D. Howard et al. [10], при анализе 1640 АСБ у симптомных больных была отмечена связь между характером неоваскуляризации бляшки и риском развития инсульта. Высокая плотность неоваскуляризации четко коррелировала с прогнозируемым одно- и пятилетним риском развития инсульта (OR 1,49 и OR 1,57; $p=0,03$). К тому же наличие неоваскуляризации ассоциировалось с повышенным риском кровоизлияния в АСБ.

На современном этапе весьма важным направлением в оценке нестабильности АСБ, а следовательно, в коррекции стратегии профилактики инсульта, является разработка

методов выявления МС в структуре АСБ. Единственным неинвазивным методом исследования в режиме реального времени является ультразвуковое исследование (УЗИ) с введением контрастного вещества. Микропузырьковые контрастные вещества не оказывают токсического воздействия на почки и могут применяться независимо от степени снижения функции почек у пациента. В настоящее время наиболее широко применяемым во всем мире и единственным официально зарегистрированным в России препаратом является «Соноvue». Он представляет собой суспензию микропузырьков диаметром 2,5 мкм, окруженных упругой мембраной фосфолипидов и наполненных высокомолекулярным инертным газом гексафторидом серы. При внутривенном введении микропузырьки проходят по капиллярам легких и попадают в артериальную систему, где с током крови распределяются в организме так же, как эритроциты, а их размеры препятствуют выходу препарата за пределы сосудистого русла, поэтому «Соноvue» контрастирует исключительно сосуды. Под воздействием ультразвуковой волны микропузырьки демонстрируют особые акустические свойства: дают сильное отражение ультразвукового сигнала в отличие от эритроцитов и тканей. Таким образом, удается достичь примерно 1000-кратного усиления ультразвукового сигнала [11], что позволяет увидеть МС в структуре АСБ.

S. Feinstein [12] был первым, кто в 2004 г. сообщил о возможности определения неоваскуляризации АСБ сонной артерии при УЗИ с введением контрастного препарата. В последующие годы появилось достаточно большое количество работ, в которых проводилась ультразвуковая оценка неоваскуляризации АСБ в сравнении с морфологическими данными. Тем не менее на данный момент отсутствует единая схема и критерии оценки результатов УЗИ с контрастным усилением. Как правило, применяются качественный метод оценки степени неоваскуляризации по шкале от 0 до 3 и полуколичественный метод, основанный на анализе повышения интенсивности ультразвукового сигнала [13]. Оба метода имеют свои недостатки и не позволяют сделать вывод об эффективности и полноценности визуализации сосудистой сети бляшки. Кроме того, использование контрастов в УЗИ позволило не только определять микроваскуляризацию в бляшке, но и точнее оценивать состояние ее поверхности и степень стеноза [13, 14].

Целью работы стала оценка признаков нестабильности АСБ сонных артерий ультразвуковым методом с введением контрастного вещества с применением нового подхода к количественному анализу неоваскуляризации.

Материалы и методы

В исследование вошло 26 пациентов (17 мужчин и 9 женщин; средний возраст 62 ± 10 лет) с атеросклеротическими стенозами каротидного синуса $\geq 60\%$, которым было выполнено 27 операций КЭЭ (у одного больного — с двух сторон) с последующим патоморфологическим исследованием биоптатов бляшек. Оперированные стенозы имели симптомное течение в 7 случаях (26%) и асимптомное — в 21 случае (74%). Клинические симптомы ишемии головного мозга у 2 больных проявлялись транзиторными ишемическими атаками, у 2 — «малым» инсультом и у 3 — инсультом со стойкой неврологической симптоматикой.

Всем пациентам до операции выполнили стандартное цветное дуплексное сканирование (ДС) ветвей дуги аорты

и ДС с контрастным усилением сонных артерий со стороны проведенной операции на приборе iU22 (Philips) линейным датчиком L9-3. При стандартном УЗИ определяли следующие характеристики АСБ: эхогенность, наличие кальциноза, состояние поверхности, степень стеноза.

Все пациенты и лечащий врач перед проведением УЗИ с контрастным усилением подписывали информированное согласие, одобренное местным этическим комитетом. Для оценки неоваскуляризации АСБ внутривенно болюсно вводили 2,4 мл эхоконтрастного препарата «Соноvue» (Вгассо, Италия), растворенного в 5 мл 0,9% физиологического раствора. Сразу после этого через тот же внутривенный катетер болюсно вводили 5 мл физиологического раствора. Осложнений во время проведения процедуры и в ближайший послеоперационный период отмечено не было.

ДС проводили с помощью специализированного режима ("contrast general") получения изображений при низком механическом индексе (MI 0,06). Диагностика МС велась на основании визуализации в структуре АСБ отдельных мелкоочечных, подвижных («мерцающих»), гиперэхогенных сигналов, получаемых от микропузырьков введенного контрастного препарата.

Разработанная нами методика (заявка на изобретение № 201612440 от 13.07.2016) заключалась в том, что во время исследования записывали видеоклип на протяжении 3 мин от начала введения эхоконтрастного препарата. После окончания обследования сохраненные данные переносили с ультразвукового прибора через сетевой кабель на персональный компьютер, оснащенный рабочей станцией с программным обеспечением QLAB, где в специализированном режиме VPQ (количественный анализ сосудистых бляшек) с покадровой записью видеоклипа производили количественный подсчет МС в структуре АСБ (разработанный авторами метод). Для оценки плотности расположения сосудов в бляшке при ДС использовали 20 изображений из покадровой записи исследования, расположенных на одинаковом расстоянии друг от друга. На каждом изображении обводили площадь бляшки и подсчитывали количество сосудов в пределах обведенной площади. Плотность сосудов на 1 см² бляшки рассчитывали путем деления суммы всех сосудов на 20-ти изображений на сумму площадей бляшек на этих изображениях. Для того чтобы отличить МС от включений кальция, имеющих сходную с МС интенсивность свечения при ультразвуковом исследовании с контрастированием, использовали соседние кадры: сосуд ветвится, в то время как кальций постоянно находится на одном месте.

Обработка выделенных при КЭЭ бляшек проводилась стандартным способом, срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по методу ван Гизона, после чего препараты сканировали с использованием сканера Aperio AT2 при 400-кратном увеличении изображений. На полученных изображениях обводили площадь АСБ, определяли диаметр всех расположенных в бляшке сосудов, подсчитывали их количество, в т.ч. сосудов различного диаметра на 1 см² бляшки. Полученные результаты сравнивали с данными УЗИ с контрастированием.

Статистический анализ проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена и критерия Манна-Уитни. Критерии считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты работы

При стандартном ультразвуковом исследовании были определены характеристики АСБ, которые представлены в табл. 1. Средняя степень стеноза сонных артерий составила $83 \pm 10\%$.

Как видно из табл. 1, у подавляющего большинства больных были выявлены гетерогенные по структуре АСБ (93%), а бляшки, в которых доминировал гипозоногенный компонент, составили 59%. Эти находки нашли свое подтверждение при патоморфологическом исследовании биоптатов АСБ: в подавляющем большинстве бляшек (24 бляшки, 89%) присутствовали очаги атероматоза различного размера, при этом в 63% случаев (17 бляшек) атероматоз являлся преобладающим компонентом бляшки. В 7 наблюдениях (26%) выявлены крупные очаги кровоизлияния в бляшку.

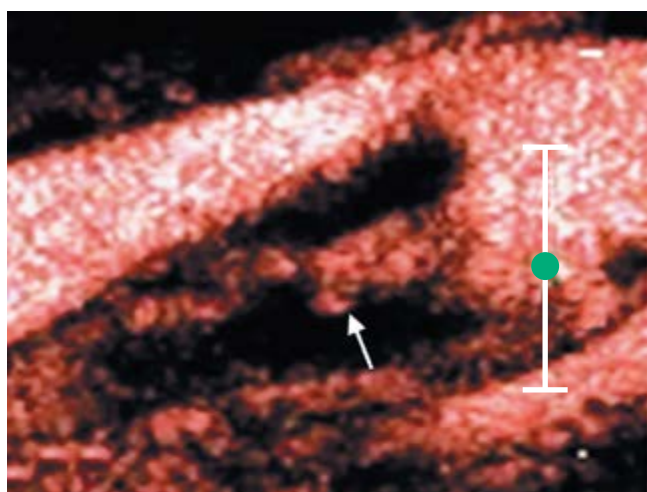
Кальциноз различной степени выраженности, по данным ДС, в АСБ встречался почти в половине случаев (44%). По данным патоморфологического исследования, в большинстве бляшек (20 бляшек, 74%) обнаруживались отложения кальция в виде очагов пылевидного обызвествления или кальцификатов разного размера, хотя обызвествление, как преобладающий компонент бляшки, отмечено лишь в 7 случаях (26%). Это указывает на недостаточную разрешающую способность ультразвукового метода для оценки мелких кальцификатов.

Несмотря на то, что, по данным ДС, бляшки с неровной поверхностью диагностировали несколько чаще (59%), чем с ровной (41%), не было выявлено ни одного случая с изъязвленной поверхностью (табл. 1). Введение контрастного вещества позволило выявить одну бляшку с изъязвленной поверхностью (рис. 1). При этом проведенное патоморфологическое исследование продемонстрировало наличие изъязвления покрышки в 2 АСБ.

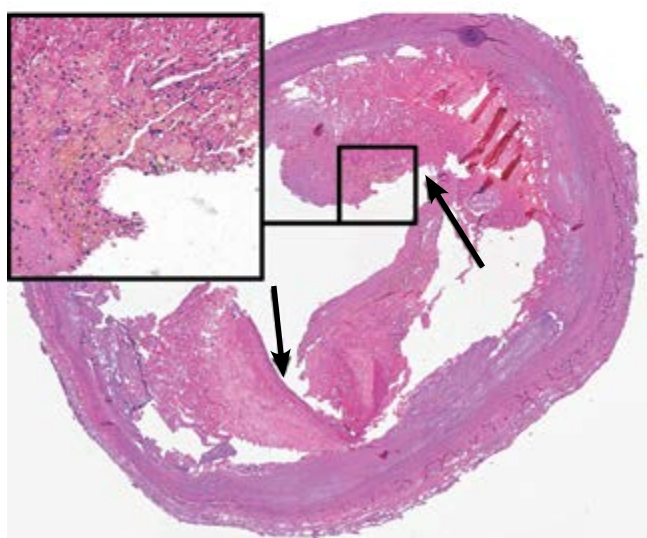
Контрастный препарат заполнял просвет сонных артерий на 4–14 сек (медиана 11 сек) от момента введения, МС в АСБ начинали определяться на 8–34 сек (медиана 19 сек), а интервал времени между появлением контраста в сонных артериях и визуализацией МС составил от 4 до 14 сек (медиана 8 сек).

Таблица 1. Ультразвуковые характеристики АСБ в сонных артериях

Характеристики АСБ	Количество АСБ (%)
Структура бляшки (классификация Gray-Wealy [15]):	
• гомогенная гипозоногенная	2 (7%)
• гетерогенная с преобладанием гипозоногенного компонента	14 (52%)
• гетерогенная с преобладанием гиперэхогенного компонента	11 (41%)
• гомогенная гиперэхогенная	0 (0%)
Наличие кальция в структуре бляшки:	
• нет	15 (56%)
• небольшие включения	9 (33%)
• значительное количество	3 (11%)
Поверхность бляшки:	
• ровная	11 (41%)
• неровная	16 (59%)
• с изъязвлением	0 (0%)



А



В

Рис. 1. Изъязвление покрышки бляшки в области атероматоза. А – ультразвуковое исследование с контрастным усилением. Бляшка с неровной поверхностью и областью изъязвления (указана стрелкой); В – очаги деструкции покрышки бляшки (указаны стрелками) с массивным организующимся кровоизлиянием в бляшку, окраска гематоксилином и эозином. Микропланар

Fig. 1. Ulceration of the fibrous cap of a plaque in the atheromatous focus. А – contrast-enhanced ultrasonography. A plaque with non-smooth surface and the ulcerated area (shown with an arrow); В – lytic lesions of the fibrous cap of the plaque (shown with arrows) with a massive hemorrhage into the plaque; hematoxylin and eosin staining. Microplanar lens

При ультразвуковом исследовании с контрастированием и патоморфологическом исследовании новообразованные сосуды были выявлены во всех 27 бляшках. Общее количество сосудов на 1 см² бляшки по результатам ДС с контрастированием составило 6–51 [21±14/см²], по результатам патоморфологического исследования – 19–1224 [236±249/см²].

При этом результаты ДС с контрастированием высоко коррелировали с данными патоморфологического исследования бляшки, касающимися плотности сосудов различного диаметра (табл. 2). Кроме того, абсолютные значения УЗИ находились вблизи значения плотности сосудов диа-

метром ≥ 30 мкм в бляшке, определенной при патоморфологическом исследовании, и значимо от нее не отличались (p=0,77).

Не было выявлено достоверных различий в количестве МС по данным УЗИ и патоморфологического исследования при сравнении подгрупп больных с симптомным и асимптомным течением стеноза. Однако следует отметить, что недавние клинические проявления острого нарушения мозгового кровообращения в бассейне стенозированных сонных артерий (1 и 2 мес от проведения ДС) были лишь у 2 из 7 больных. У оставшихся 5 больных этот срок составил от 1 года до 10 лет (медиана 2,5 лет). Также не было выявлено различий между количеством МС и процентом стеноза сонных артерий.

В табл. 3 представлены данные о характере расположения и локализации МС в АСБ, по данным УЗИ с контрастным усилением.

Результаты УЗИ с контрастным усилением в целом хорошо совпадали с результатами патоморфологического исследования в отношении расположения сосудов в бляшке. Отмечен различный характер распределения, количе-

Таблица 2. Корреляция между плотностью микрососудов в бляшке, по результатам ультразвукового исследования с введением контрастного препарата, и плотностью микрососудов различного диаметра, по результатам патоморфологического исследования (коэффициент корреляции Спирмена)

Количество сосудов на 1 см ² бляшки	R	p
Все сосуды	0,46	0,015
Сосуды диаметром <20 мкм	0,41	0,033
Сосуды диаметром ≥20 мкм	0,70	0,00005
Сосуды диаметром ≥30 мкм	0,76	0,000005
Сосуды диаметром ≥40 мкм	0,75	0,000008
Сосуды диаметром ≥50 мкм	0,69	0,00006
Сосуды диаметром ≥60 мкм	0,70	0,00005
Сосуды диаметром ≥70 мкм	0,68	0,00009
Сосуды диаметром ≥80 мкм	0,65	0,0002

Таблица 3. Локализация и характер расположения микрососудов в бляшке

Неоваскуляризация	Количество АСБ (%)
Преимущественная локализация в АСБ:	
• вблизи адвентиции сосуда	2 (7,5%)
• в толще бляшки	3 (11%)
• вблизи просвета сосуда	6 (22%)
• равномерное расположение по всей бляшке	1 (4%)
• вблизи адвентиции сосуда и в толще бляшки	10 (37%)
• вблизи адвентиции и просвета сосуда	
в толще бляшки и вблизи	2 (7,5%)
• просвета сосуда	3 (11%)
Характер расположения в АСБ:	
• отдельно расположенные сосуды	13 (48%)
• групповые скопления сосудов	9 (33%)
• отдельно расположенные и групповые скопления сосудов (смешанный)	5 (19%)

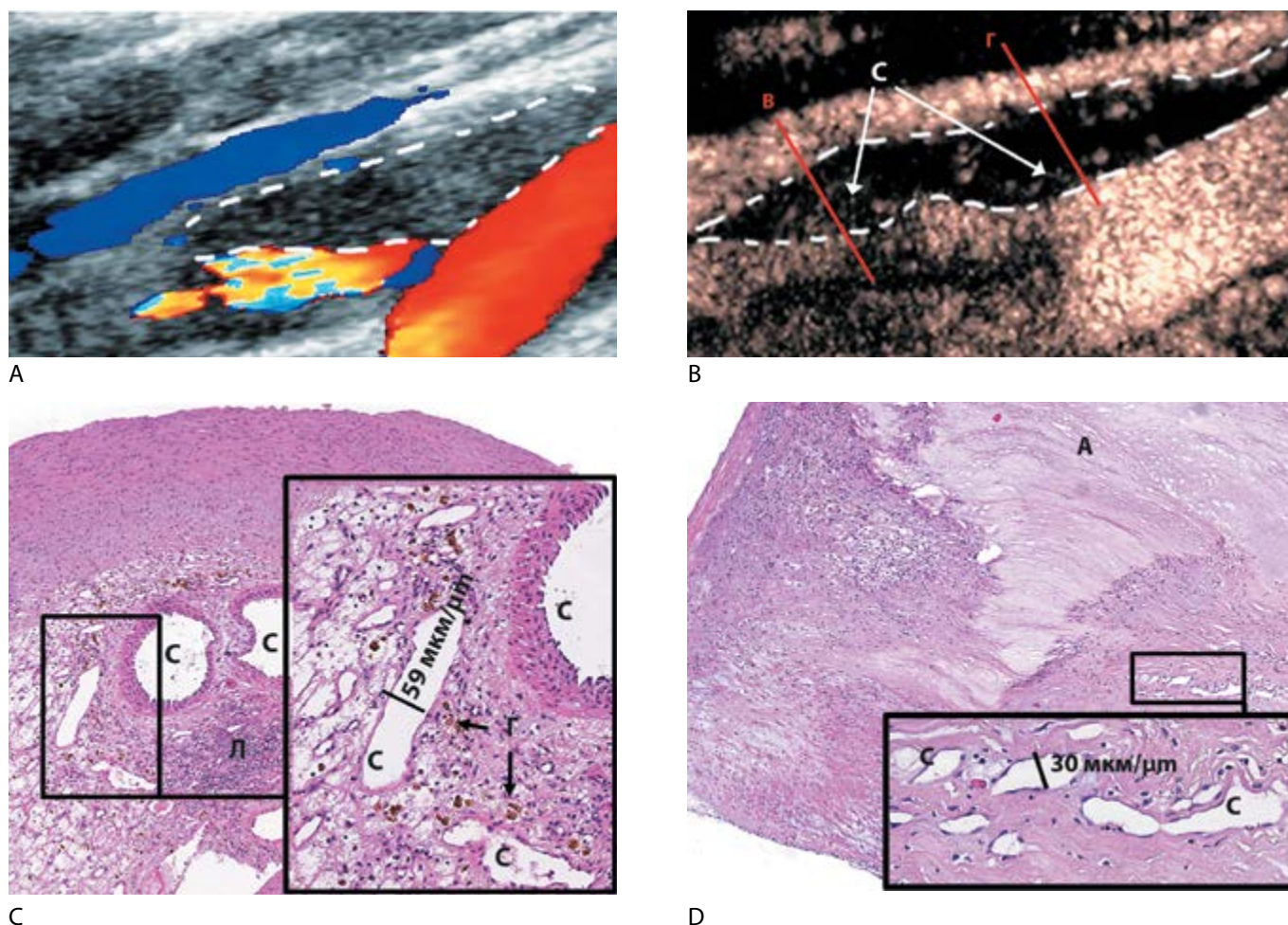


Рис. 2. Новообразованные сосуды в атеросклеротической бляшке сонной артерии по данным морфологического и ультразвукового исследований. А – преимущественно гипозоногенная бляшка (обозначена пунктирной линией) в режиме цветового доплеровского картирования; В – умеренно васкуляризованная бляшка (обозначена пунктирной линией) при ультразвуковом исследовании с контрастным усилением (красными линиями указаны участки, соответствующие нижеприведенным поперечным срезам бляшки; С – сосуды); С – организованный васкуляризованный пристеночный тромб, представленный рыхлой соединительной тканью с многочисленными сосудами разного диаметра (С), глыбками гемосидерина (D) и лимфоцитарным инфильтратом (Л) (окраска гематоксилином и эозином); D – бляшка с крупным очагом атероматоза (А) и расположенными по его периферии сосудами (С) (окраска гематоксилином и эозином)

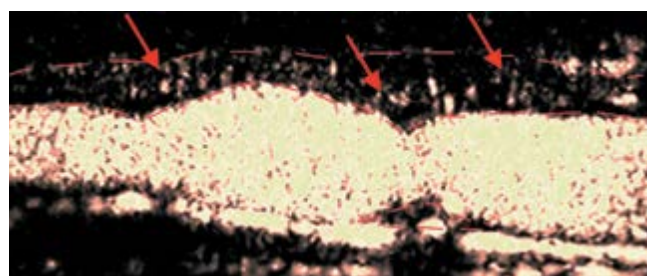
Fig. 2. Neovascularity in an atherosclerotic plaque of the carotid artery according to the morphological and ultrasonography data. А – a predominantly hypoechoic plaque (shown with a dashed line) imaged by color flow Doppler mapping; В – moderately vascularized plaque (shown with a dashed line) imaged by contrast-enhanced ultrasonography (the regions corresponding to the transverse cross-sections of the plaque presented below are shown with red lines, V – vessels); С – an organized vascularized mural thrombus consisting of connective tissue with multiple vessels of different diameter (C), hemosiderin aggregates (H) and lymphocytic infiltrate (L) (hematoxylin and eosin staining); D – a plaque with a large atheromatous focus (A) and vessels (V) located at its periphery (hematoxylin and eosin staining)

ства и размера МС в различных по эхогенности участках (рис. 2А, В). В пределах гипозоногенных областей, соответствующих атероматозу по морфологическим данным, МС, как правило, отсутствовали или были единичными. МС обычно располагались вокруг таких областей (рис. 2D), были отчетливо видны из-за большого диаметра и малого количества. В области ряда гипозоногенных участков при УЗИ наблюдалось относительно равномерное распределение мелких МС. Морфологическое исследование продемонстрировало плотное скопление липофагов в данных областях, расположенных, как правило, по периферии атероматоза, с хорошо развитой «сосудистой сетью».

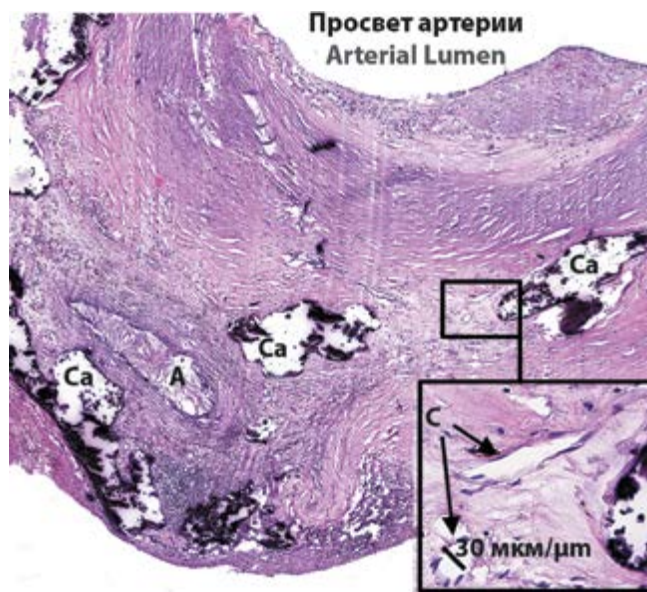
Относительно равномерное распределение мелких МС при УЗИ также отмечалось в зонах средней эхогенности, соответствующих, по морфологическим данным, фиброзной ткани с относительно рыхло расположенными коллаген-

новыми волокнами. В ряде таких областей в дополнение к тонкой «сосудистой сети» также выявлялись крупные отдельно расположенные сосуды (рис. 2В). Морфологический анализ указанных областей выявил наличие организованных васкуляризованных пристеночных тромбов (рис. 2С). Тем не менее в участках средней эхогенности бляшки МС, как правило, отсутствовали или были единичными. Такого рода участки в большинстве случаев соответствовали плотно упакованным коллагеновым волокнам с расположенными в их пределах мелкими сосудами диаметром <20 мкм.

Наибольшие трудности при подсчете количества МС при УЗИ представляли бляшки с включением кальция различной степени выраженности. По патоморфологическим данным, кальцификаты часто наблюдались в преимущественно фиброзных бляшках. Большинство МС в таких



A



B

Рис. 3. Кальцификаты и новообразованные сосуды в атеросклеротической бляшке сонной артерии (сопоставление результатов морфологического и ультразвукового исследований).

A — многочисленные кальцификаты, ошибочно принятые за сосуды (указаны стрелкой), при ультразвуковом исследовании с контрастным усилением; B — атеросклеротическая бляшка, представленная преимущественно плотной волокнистой соединительной тканью с многочисленными кальцификатами неправильной формы (Ca), небольшим очагом атероматоза (A) и единичными сосудами (C), окрашка гематоксилином и эозином

Fig. 3. Calcificates and neovasculature in an atherosclerotic plaque in the carotid artery (comparing the morphological and ultrasonography data). A — multiple calcificates mistaken for vessels (shown with an arrow) imaged by contrast-enhanced ultrasonography; B — an atherosclerotic plaque consisting mainly of dense fibrous tissue with multiple calcificates of irregular shape (Ca), a small atheromatous focus (A), and single vessels (C). Hematoxylin and eosin staining

бляшках располагалось вокруг кальцификатов, сливаясь с ними при УЗИ. Кальцификаты часто имели ветвистую причудливую форму, в значительной степени напоминающую «сосудистое дерево» при УЗИ (рис. 3A), в связи с чем несколько АСБ исходно были классифицированы как обильно васкуляризованные, хотя последующее морфологическое исследование продемонстрировало немногочисленные сосуды, расположенные преимущественно вокруг кальцификатов (рис. 3B).

Обсуждение

Проведенное исследование выявило, что МС в структуре АСБ при УЗИ с контрастированием достаточно четко визуализируются и могут быть определены при диаметре МС

более 20 мкм. Данная величина значительно ниже 100 мкм, предполагаемого нижнего предела разрешающей способности метода, указанного ранее М. Kaspar et al. [16]. Тем не менее авторы не приводили какой-либо доказательной базы или результатов клинико-морфологического сопоставления в подтверждение своего предположения.

Существует несколько подходов к оценке неоваскуляризации в структуре АСБ. Согласно одному из способов, для определения степени неоваскуляризации используется градация шкалы от 0 до 3, где 0 — это ее отсутствие, 1 — умеренная степень, 2 — средняя степень и 3 — выраженная степень [17]. Согласно другой классификации, основанной также на качественном анализе, выделяют 3 степени: 1) слабая степень — при наличии движущихся МП, расположенных в бляшке ближе к адвентиции сосуда; 2) умеренная степень — при наличии движущихся МП, не достигающих центра или покрышки бляшки; 3) выраженная степень — при наличии движущихся МП в центре бляшки и у покрышки [18]. Несмотря на то, что методы достаточно легко выполнимы, они весьма субъективны, т.к. основаны только на визуальной оценке, где учитывается лишь приблизительное количество МС и нет четкого разграничения с кальцификатами, также дающими высокоинтенсивный ультразвуковой сигнал. Для того чтобы повысить надежность исследования, были предложены полуколичественные методы оценки МС в бляшке с использованием специализированного программного обеспечения. А. Ноогі et al. [19] разработали алгоритм автоматической оценки неоваскуляризации, согласно которому рассчитывалось соотношение площади неоваскуляризации к общей площади бляшки при контрастном исследовании. Авторы указывали на наличие хорошей корреляции с площадью неоваскуляризации при морфологическом исследовании. Японскими исследователями был предложен другой способ количественной оценки васкуляризации бляшки, который основывается на сравнении интенсивности ультразвукового сигнала с помощью построения кривой время—интенсивность [20]. Однако данные подходы также имели свои недостатки. В-первых, выбирался только один кадр со срезом бляшки, а полученный результат о количестве МС экстраполировался на всю бляшку, что неизбежно искажало результат оценки неоваскуляризации. Во-вторых, полученный результат выражался в дБ (децибелл) без подсчета количества МС, что дает лишь косвенное представление о степени неоваскуляризации.

Мы предложили количественный метод оценки неоваскуляризации, состоящий в расчете абсолютного количества МС на 1 см² бляшки. Заявленный способ обладает высокой достоверностью и точностью в определении количества МС в АСБ сонных артерий по сравнению со всеми вышеизложенными, что подтверждается хорошей корреляцией и близким совпадением с морфологическими данными, поскольку абсолютные значения при УЗИ с контрастным усилением находились вблизи величины плотности сосудов диаметром ≥ 30 мкм в бляшке и существенно от нее не отличались. Кроме того, анализ всей толщины бляшки благодаря оценке 20 равноудаленных друг от друга изображений из кадрового записи и разработанный алгоритм дифференцировки МС и кальцификатов значительно повышают точность оценки и позволяют судить о фактической степени неоваскуляризации бляшки.

В ряде исследований указывается, что плотность неоваскуляризации в бляшке была выше при симптомном стено-

зе сонных артерий [21, 22]. Однако в нашем исследовании не было получено различий в степени неоваскуляризации при сравнении подгрупп больных с симптомным и асимптомным течением каротидного стеноза. Такие результаты могут быть связаны с небольшим числом «симптомных» бляшек. Другим возможным объяснением расхождения результатов может быть давность произошедших острых ишемических церебральных событий у большинства пациентов с симптомным стенозом: у 5 из 7 больных острые нарушения мозгового кровообращения имели место от 1 года до 10 лет до КЭЭ, вследствие чего на момент проведения исследования структура бляшки могла претерпеть значительные изменения за счет репаративных процессов на фоне проводившегося консервативного лечения.

Также в нашем исследовании не было получено различий в васкуляризации АСБ в зависимости от степени каротидного стеноза, что отмечалось в других работах, где приводятся данные о большей плотности МС в бляшке при повышении степени стеноза [20, 23]. По нашему мнению, это объясняется отсутствием значительного разброса значений степени стеноза в настоящем исследовании, поскольку все больные имели очень высокую степень стенозирования сонных артерий (в среднем $83 \pm 10\%$).

Обычное ДС имеет слабую чувствительность в оценке изъязвления поверхности АСБ, которое соответствует внутрибляшечному кровоизлиянию и указывает на ее нестабильность [24]. Нами не было выявлено АСБ с изъязвлением

без введения контраста. Однако использование последнего позволило диагностировать одну бляшку с изъязвлением у больного с симптомным каротидным стенозом. Один случай изъязвления АСБ, подтвержденного при патоморфологическом исследовании, не был диагностирован. Возможной причиной расхождения данных являлся небольшой размер дефекта поверхности бляшки (300×400 мкм).

Заключение

Ультразвуковое исследование с введением контрастного препарата является новым, информативным и многообещающим направлением диагностики, дополняющим стандартное обследование, позволяя в режиме реального времени оценивать признаки нестабильности АСБ (неоваскуляризацию, состояние поверхности).

Предложенный нами способ количественного подсчета МС в бляшке позволяет точнее подходить к оценке ее неоваскуляризации в отличие от существующих качественного и полуквантитативного подходов и, таким образом, получать более объективную информацию о степени ее нестабильности. Полученные данные расширяют представление о характере неоваскуляризации АСБ сонных артерий, а также могут быть использованы с целью оптимизации алгоритма профилактики и лечения пациентов с каротидным атеросклерозом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare that there is no conflict of interest.

Список литературы

1. Танашян М.М., Лагода О.В., Гулевская Т.С. и др. Прогрессирующий церебральный атеросклероз: клинические, биохимические и морфологические аспекты. *Анн. клинич. и эксперим. неврологии*. 2013; 7 (4): 4–9.
2. Танашян М.М., Лагода О.В. Атеросклероз сонных артерий и ишемические нарушения мозгового кровообращения. *Клинич. фармакология и терапия*. 2011; 20 (5): 79–82.
3. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013; 19 (2).
4. Танашян М.М., Суслина З.А., Ионова В.Г. и др. Состояние функции эндотелия у больных с ишемическим инсультом при различной степени атеросклеротического поражения сонных артерий. *Неврологич. вестник. Журн. им. В.М. Бехтерева*. 2007; XXXIX (1): 12–16.
5. Alonso A., Artemis D., Hennerici M. Molecular Imaging of Carotid Plaque Vulnerability. *Cerebrovasc. Dis.* 2015; 39 (1): 5–12. DOI: 10.1159/000369123. PMID: 25547782.
6. Doyle B., Caplice N. Plaque neovascularization and antiangiogenic therapy for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49 (21): 2073–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.01.089. PMID: 17531655.
7. Dunmore B., McCarthy M., Naylor A. et al. Carotid plaque instability and ischemic symptoms are linked to immaturity of microvessels within plaques. *J Vasc Surg* 2007; 45 (1): 155–9. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.08.072. PMID: 17210401.
8. Mofidi R., Crotty T., McCarthy P. et al. Association between plaque instability, angiogenesis and symptomatic carotid occlusive disease. *Br J Surg.* 2001; 88 (7): 945–50. DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.01823.x. PMID: 11442525.
9. Hellings W., Peeters W., Moll F. et al. Composition of carotid atherosclerotic plaque is associated with cardiovascular outcome: a prognostic study. *Circulation.* 2010; 121 (17): 1941–50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.887497. PMID: 20404256.
10. Howard D., van Lammeren G., Rothwell P. et al. Symptomatic carotid atherosclerotic disease: correlations between plaque composition and ipsilateral stroke risk. *Stroke* 2015; 46 (1): 182–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007221. PMID: 25477221.
11. Соновью. Научная монография. Динамическое контрастное усиление в режиме реального времени. 2013; 6–40.
12. Feinstein S. The powerful microbubble: from bench to bedside, from intravascular indicator to therapeutic delivery system, and beyond. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287(2): H450–7. DOI: 10.1152/ajpheart.00134.2004. PMID: 15277188.
13. Saha S., Gourineni V., Feinstein S. The Use of Contrast-enhanced Ultraso-

References

1. Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Gulevskaya T.S. et al. [Progressive cerebral atherosclerosis: clinical, biochemical and morphological aspects]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2013; 7 (4): 4–9. (In Russ.)
2. Tanashyan M.M., Lagoda O.V. [Carotid atherosclerosis and ischaemic cerebrovascular accidents]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2011; 20 (5): 79–82. (In Russ.)
3. [National guidelines for management of patients with diseases of carotid arteries]. *Angiology and Vascular Surgery*. 2013; 19 (2). (In Russ.)
4. Tanashyan M.M., Suslina Z.A., Ionov V.G. et al. [Status of endothelial function in patients with ischemic stroke with atherosclerosis of the carotid arteries of varying degrees]. *Nerologichesky vestnik. Zhurnal im. V.M. Bekhtereva*. 2007; XXXIX (1): 12–16. (In Russ.)
5. Alonso A., Artemis D., Hennerici M. Molecular Imaging of Carotid Plaque Vulnerability. *Cerebrovasc. Dis.* 2015; 39 (1): 5–12. DOI: 10.1159/000369123. PMID: 25547782.
6. Doyle B., Caplice N. Plaque neovascularization and antiangiogenic therapy for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49 (21): 2073–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.01.089. PMID: 17531655.
7. Dunmore B., McCarthy M., Naylor A. et al. Carotid plaque instability and ischemic symptoms are linked to immaturity of microvessels within plaques. *J Vasc Surg* 2007; 45 (1): 155–9. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.08.072. PMID: 17210401.
8. Mofidi R., Crotty T., McCarthy P. et al. Association between plaque instability, angiogenesis and symptomatic carotid occlusive disease. *Br J Surg.* 2001; 88 (7): 945–50. DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.01823.x. PMID: 11442525.
9. Hellings W., Peeters W., Moll F. et al. Composition of carotid atherosclerotic plaque is associated with cardiovascular outcome: a prognostic study. *Circulation.* 2010; 121 (17): 1941–50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.887497. PMID: 20404256.
10. Howard D., van Lammeren G., Rothwell P. et al. Symptomatic carotid atherosclerotic disease: correlations between plaque composition and ipsilateral stroke risk. *Stroke* 2015; 46 (1): 182–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007221. PMID: 25477221.
11. [SonoVue. The dynamic contrast enhancement in real time]. *Scientific monograph*. 2013; 6–40. (In Russ.)
12. Feinstein S. The powerful microbubble: from bench to bedside, from intravascular indicator to therapeutic delivery system, and beyond. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287(2): H450–7. DOI: 10.1152/ajpheart.00134.2004. PMID: 15277188.
13. Saha S., Gourineni V., Feinstein S. The Use of Contrast-enhanced Ultraso-

nography for Imaging of Carotid Atherosclerotic Plaques: Current Evidence, Future Directions. *Neuroimaging Clin N Am.* 2016; 26 (1): 81–96. DOI: 10.1016/j.nic.2015.09.007. PMID: 26610662.

14. Filis K., Toufektzian L., Galyfos G. et al. Assessment of the vulnerable carotid atherosclerotic plaque using contrast-enhanced ultrasonography. *Vascular.* 2016. Review. DOI: 10.1177/1708538116665734. PMID: 27580821.

15. Gray-Weale A., Graham J., Burnett J. et al. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1988; 29(6): 676–81. PMID: 3062007.

16. Kaspar M., Partovi S., Aschwanden M. et al. Assessment of microcirculation by contrast-enhanced ultrasound: a new approach in vascular medicine. *Swiss Med Wkly* 2015; 145: w14047. DOI: 10.4414/smw.2015.14047. PMID: 25588141

17. Müller H., Viacoz A., Kuzmanovic I. et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of carotid plaque neo-vascularization: accuracy of visual analysis. *Ultrasound Med Biol.* 2014; 40(1): 18–24. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.08.012.

18. Hjelmgren O., Johansson L., Pahl U. et al. A study of plaque vascularization and inflammation using quantitative contrast-enhanced US and PET/CT. *Eur J Radiol* 2014; 83 (7): 1184–9. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.03.021. PMID: 24767629.

19. Hoogi A., Adam D., Hoffman A. et al. Carotid Plaque Vulnerability: Quantification of Neovascularization on Contrast-Enhanced Ultrasound With Histopathologic Correlation. *American Journal of Roentgenology.* 2011; 196: 431–436. DOI: 10.2214/AJR.10.4522. PMID: 21257897.

20. Saito K., Nagatsuka K., Ishibashi-Ueda H. et al. Contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of neovascularization in atherosclerotic carotid artery plaques. *Stroke* 2014; 45 (10): 3073–5. DOI: 10.1161/STROKEA-HA.114.006483. PMID: 25158775.

21. Xiong L., Deng Y.B., Zhu Y. et al. Correlation of carotid plaque neovascularization detected by using contrast-enhanced US with clinical symptoms. *Radiology.* 2009; 251 (2): 583–9. DOI: 10.1148/radiol.2512081829. PMID: 19304920.

22. Giannoni M., Vicenzini E., Citone M. et al. Contrast carotid ultrasound for the detection of unstable plaques with neovascularization: a pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37 (6): 722–7. DOI: 10.1016/j.ejvs.2008.12.028. PMID: 19328729.

23. Staub D., Partovi S., Schinkel A. et al. Correlation of carotid artery atherosclerotic lesion echogenicity and severity at standard US with intraplaque neovascularization detected at contrast-enhanced US. *Radiology.* 2011; 258 (2): 618–26. DOI: 10.1148/radiol.10101008. PMID: 20971776.

24. ten Kate G., Sijbrands E., Staub D. et al. Noninvasive imaging of the vulnerable atherosclerotic plaque. *Curr Probl Cardiol* 2010; 35: 556–591. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2010.09.002. PMID: 20974314.

nography for Imaging of Carotid Atherosclerotic Plaques: Current Evidence, Future Directions. *Neuroimaging Clin N Am.* 2016; 26 (1): 81–96. DOI: 10.1016/j.nic.2015.09.007. PMID: 26610662.

14. Filis K., Toufektzian L., Galyfos G. et al. Assessment of the vulnerable carotid atherosclerotic plaque using contrast-enhanced ultrasonography. *Vascular.* 2016. DOI: 10.1177/1708538116665734. PMID: 27580821.

15. Gray-Weale A., Graham J., Burnett J. et al. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1988; 29(6): 676–81. PMID: 3062007.

16. Kaspar M., Partovi S., Aschwanden M. et al. Assessment of microcirculation by contrast-enhanced ultrasound: a new approach in vascular medicine. *Swiss Med Wkly* 2015; 145: w14047. DOI: 10.4414/smw.2015.14047. PMID: 25588141

17. Müller H., Viacoz A., Kuzmanovic I. et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of carotid plaque neo-vascularization: accuracy of visual analysis. *Ultrasound Med Biol.* 2014; 40(1): 18–24. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.08.012.

18. Hjelmgren O., Johansson L., Pahl U. et al. A study of plaque vascularization and inflammation using quantitative contrast-enhanced US and PET/CT. *Eur J Radiol* 2014; 83 (7): 1184–9. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.03.021. PMID: 24767629.

19. Hoogi A., Adam D., Hoffman A. et al. Carotid Plaque Vulnerability: Quantification of Neovascularization on Contrast-Enhanced Ultrasound With Histopathologic Correlation. *American Journal of Roentgenology.* 2011; 196: 431–436. DOI: 10.2214/AJR.10.4522. PMID: 21257897.

20. Saito K., Nagatsuka K., Ishibashi-Ueda H. et al. Contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of neovascularization in atherosclerotic carotid artery plaques. *Stroke* 2014; 45 (10): 3073–5. DOI: 10.1161/STROKEA-HA.114.006483. PMID: 25158775.

21. Xiong L., Deng Y.B., Zhu Y. et al. Correlation of carotid plaque neovascularization detected by using contrast-enhanced US with clinical symptoms. *Radiology.* 2009; 251 (2): 583–9. DOI: 10.1148/radiol.2512081829. PMID: 19304920.

22. Giannoni M., Vicenzini E., Citone M. et al. Contrast carotid ultrasound for the detection of unstable plaques with neovascularization: a pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37 (6): 722–7. DOI: 10.1016/j.ejvs.2008.12.028. PMID: 19328729.

23. Staub D., Partovi S., Schinkel A. et al. Correlation of carotid artery atherosclerotic lesion echogenicity and severity at standard US with intraplaque neovascularization detected at contrast-enhanced US. *Radiology.* 2011; 258 (2): 618–26. DOI: 10.1148/radiol.10101008. PMID: 20971776.

24. ten Kate G., Sijbrands E., Staub D. et al. Noninvasive imaging of the vulnerable atherosclerotic plaque. *Curr Probl Cardiol* 2010; 35: 556–591. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2010.09.002. PMID: 20974314.

Информация об авторах: Чечеткин Андрей Олегович — докт. мед. наук, зав. лабораторией ультразвуковых исследований ФГБНУ НЦН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. E-mail: andreychechekin@gmail.com;
Друина Л.Д. — врач лаборатории ультразвуковых исследований ФГБНУ НЦН;
Евдокименко А.Н. — науч. сотр. лаб. патологической анатомии ФГБНУ НЦН;
Гулевская Т.С. — зав. лаб. патологической анатомии ФГБНУ НЦН;
Скрылев С.И. — зав. отд. сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБНУ НЦН;
Танашян М.М. — зам. директора по научной и лечебной работе, зав. 1-м неврол. отд. ФГБНУ НЦН.

Information about the authors: Andrey O. Chechekin, D. Sci (Med.), Head of Laboratory, Research Center of Neurology, Russia, 125367, Moscow, Volokolamskoe sh., 80;
Lyudmila D. Druina, MD, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Anna N. Evdokimenko, PhD, Researcher, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Tatyana S. Gulevskaya, D. Sci (Med.), Prof., Head of Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Sergey I. Skrylev, D. Sci (Med.), Prof., Head of Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Marine M. Tanashyan, D. Sci (Med.), Prof., Deputy Director, Head of Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

Для цитирования: Чечеткин А.О., Друина Л.Д., Евдокименко А.Н. и др. Новые подходы к оценке признаков нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(1): 47–54.

For citation: Chechekin A.O., Druina L.D., Evdokimenko A.N. et al. [Novel approaches to assessing the signs of atherosclerotic plaque instability in the carotid arteries]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017; 11(1): 47–54. (In Russ.)

Количественные сонографические характеристики периферических нервов у здоровых людей

Е.С. Наумова², С.С. Никитин^{1,2}, Д.С. Дружинин³

¹РОО «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», Москва, Россия;

²Клиника «Практическая неврология», Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Россия

Введение. Ультразвуковое исследование (УЗИ) позволяет неинвазивно сканировать периферические нервы с получением количественных и качественных характеристик.

Цель исследования. Определить нормативные значения площади поперечного сечения (ППС) нервов рук и ног, а также спинномозговых нервов у здоровых добровольцев.

Материалы и методы. Проведено УЗИ здоровым добровольцам – 40 мужчинам и 40 женщинам, средний возраст $40,3 \pm 15,1$ (от 18 до 70 лет) – периферических нервов рук и ног, а также спинномозговых нервов плечевого сплетения с обеих сторон. Использовался ультразвуковой сканер «Sonoscape S20» (Китай) с линейным датчиком 8–15 МГц. Оценивалась ППС периферических нервов. В анализ взяты рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), возраст, пол.

Результаты. Получены нормативные значения ППС основных нервов рук, ног и спинномозговых нервов плечевого сплетения. Не обнаружено достоверной корреляции основных антропометрических параметров (рост, вес, ИМТ), а также возраста и пола с величиной ППС периферических нервов и плечевого сплетения.

Заключение. Получены данные, сопоставимые с результатами измерений других авторов, что свидетельствует об общности методических подходов к УЗИ нервов, принятых в других лабораториях.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование нервов, площадь поперечного сечения, нормативные значения.

Quantitative sonographic parameters of the peripheral nerves in healthy individuals

Evgeniya S. Naumova², Sergey S. Nikitin^{1,2}, Dmitry S. Druzhinin³

¹Regional public organization “Association for Neuromuscular Diseases”, Moscow, Russia

²Clinics “Practical Neurology”, Moscow, Russia

³Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Introduction. Ultrasonography allows non-invasive scanning of the peripheral nerves to record quantitative and qualitative parameters.

Objective. To determine the normal cross-sectional area (CSA) of the nerves in arms and legs, as well as spinal nerves in healthy volunteers.

Materials and methods. Bilateral ultrasonography of the peripheral nerves in arms and legs, as well as the spinal nerves in the brachial plexus was carried out in healthy volunteers: 40 males and 40 females with the mean age of 40.3 ± 15.1 (range, 18–70 years). A Sonoscape S20 ultrasound scanner (China) with an 8–15 MHz linear sensor. The cross-sectional area of the peripheral nerves was assessed. Height, weight, the body mass index (BMI), age, and gender were included in analysis.

Results. The reference CSA values for the major nerves of arms, legs, and spinal nerves of the brachial plexus were obtained. No reliable correlation of the main anthropometric parameters (height, weight, and BMI) as well as age and gender with the CSA of the peripheral nerves and the brachial plexus was found.

Conclusions. The findings are in accordance with the measured parameters reported by other authors, indicating that our methodological approach to nerve ultrasonography is similar to those used in other laboratories.

Keywords: nerve ultrasonography, cross-sectional area, reference values.

Введение

Ультразвуковое исследование (УЗИ) позволяет неинвазивно сканировать периферические нервы с получением количественных и качественных характеристик. Впервые данный метод был применен для визуализации возвратного гортанного нерва в 1985 г. [1] и для визуализации основных нервов верхних конечностей в 1988 г. [2].

Метод позволяет определять анатомическую целостность нерва и соотношение с окружающими тканями на протяжении большого участка, доступного визуализации. Высокая воспроизводимость результатов, методическая простота и информативность определяет растущий интерес к УЗИ нервов в неврологической практике. Несмотря на то, что визуализация периферических нервов при стандартной МРТ является более качественной, УЗИ имеет опре-

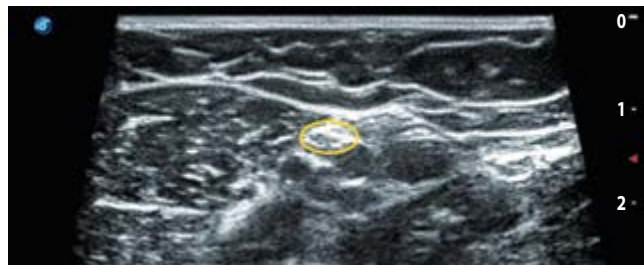
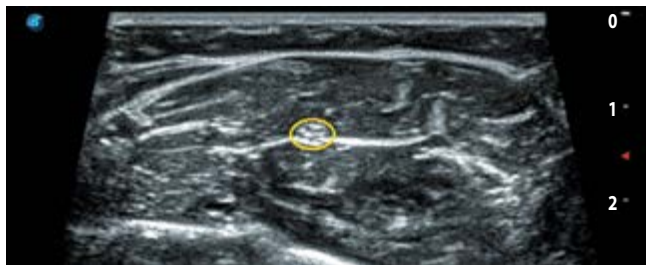


Рис. 1. Поперечное сканирование срединного нерва на уровне плеча и предплечья. Срединный нерв на уровне предплечья (слева) и плеча (справа)
Fig. 1. Transverse scanning of the median nerve at the level of shoulder and forearm. The median nerve at the level of forearm (left-) and shoulder (right-hand side)

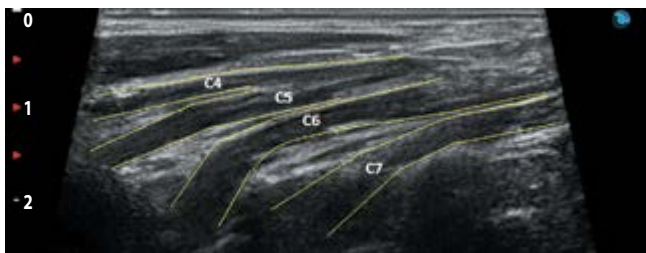


Рис. 2. Продольное сканирование спинномозговых нервов. Продольное сканирование ветвей плечевого сплетения
Fig. 2. Longitudinal scanning of spinal nerves. Longitudinal scanning of branches of the brachial plexus

деленные преимущества: проведение обследования у постели больного; одномоментное сканирование моторных и сенсорных нервов конечностей; исследование нерва на большом протяжении и в труднодоступных местах с учетом специфического хода; относительно малая стоимость исследования. Недостатком метода в ряде случаев является методическая сложность обследования пациентов с избыточным весом, невозможность унификации в толковании результатов в связи с использованием датчиков с разной разрешающей способностью, а также субъективность в оценке полученных данных, связанная с опытом специалиста.

При поперечном сканировании нерв представляет собой овальное или округлое образование с четким гиперэхогенным контуром и внутренней гетерогенной упорядоченной структурой (по типу «медовых сот») [2–4] (рис. 1); при продольном сканировании нерв лоцируется в виде линейной структуры с четким гиперэхогенным контуром, в составе которой правильно чередуются гипо- и гиперэхогенные полосы (по типу «электрического кабеля») (рис. 2). Это позволяет отличать нерв от любых расположенных рядом образований, например, сухожилий и сосудов [4, 5].

Обнаружение большинства крупных нервов конечностей и сплетений с помощью УЗИ также не представляет больших трудностей, особенно если специалисту известны стандартные анатомические ориентиры (артерии, вены, костные структуры и т.п.). Сложности возникают при оценке качественных и количественных характеристик периферических нервов. Общепринятым количественным показателем является площадь поперечного сечения (ППС) нерва [1, 2, 5–17]. Также предложены и другие количественные параметры – интраневральная вариабельность (отношение максимальной ППС к минимальной ППС в одном нерве), интерневральная вариабельность

(отношение максимальной и минимальной интраневральной вариабельности для каждого объекта исследования), асимметрия интраневральной вариабельности (отношение максимальной интраневральной вариабельности с одной стороны к минимальной с противоположной) [7]. Независимо от того, какие количественные параметры используются, основные проблемы возникают при выборе нормативных критериев, с которыми сравниваются полученные результаты.

Цель исследования – определить нормативные значения площади поперечного сечения (ППС) нервов рук и ног, а также спинномозговых нервов у здоровых добровольцев.

Материалы и методы

В период с февраля по июнь 2016 г. на базе медицинского центра «Практическая неврология» (Москва) проведено УЗИ здоровым добровольцам – 40 мужчинам и 40 женщинам, средний возраст $40,3 \pm 15,1$ (от 18 до 70 лет), без жалоб и не имеющих заболеваний нервной системы, а также иных заболеваний, потенциально ассоциированных с патологией периферического нейромоторного аппарата. Исследование проводилось на ультразвуковом сканере «Sonoscape S20» (Китай) линейным датчиком 8–15 МГц. Протокол исследования включал измерение ППС срединного, локтевого, лучевого, седалищного, малоберцового, большеберцового и икроножного нервов, а также спинномозговых нервов C5–C7 с обеих сторон. Измерение проводили на выбранных участках конечностей и плечевого сплетения в соответствии с международным протоколом два оператора. Для удобства изложения каждому уровню измерения присвоено буквенно-цифровое обозначение (табл. 1).

Продолжительность исследования не превышала 35–45 мин. ППС оценивалось с использованием встроенной автоматической программы (ellipse tool). Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 10.0. Из полученной выборки величины ППС для каждого уровня измерения были исключены крайние величины, соответствующие 95 и 5 процентилем. При сравнении групп значения были проверены на нормальность распределения тестом Колмогорова-Смирнова. При нормальном (Гауссовом) распределении использовали парный критерий Стьюдента. Также рассчитывался коэффициент корреляции Пирсона между ППС и антропометрическими данными (возраст, рост, вес, ИМТ). Достоверной считалась корреляция $\geq 0,7$, при которой значение $p < 0,05$. Воспроизводимость результатов была оценена с помощью расчета коэффициента внутриклассовой корреляции (ICC). При статистической обработке полученные результаты счита-

Таблица 1. Уровни измерения периферических нервов

Нерв	Уровень измерения	Внешний ориентир	Анатомический ориентир
N. medianus	Запястье	Нижняя треть предплечья – 1–1,5 см выше складки запястья	Нижняя треть предплечья – между сухожилиями поверхностного и глубокого сгибателя пальцев
	Круглый пронатор	Верхняя треть предплечья – 2–3 см ниже локтевого сгиба	Между круглым пронатором и поверхностным сгибателем пальцев
	Средняя треть предплечья	Середина плеча по медиальной поверхности	Над плечевой артерией – проекция сосудисто-нервного пучка
N. ulnaris	Запястье	Нижняя треть предплечья – 0,5–1 см выше гороховидной кости	Латеральнее локтевой артерии, рядом с сухожилием локтевого сгибателя запястья
	Уровень локтевого сгибателя запястья	Верхняя треть предплечья на 2 см ниже медиального надмыщелка локтевого сустава	Между мышечными ножками локтевого сгибателя запястья
	Средняя треть предплечья	Середина плеча, по медиальной поверхности	Медиальнее и ниже от плечевой артерии, в проекции сосудисто-нервного пучка
N. radialis	Спиральный канал	Граница средней и нижней трети плеча по латеральной поверхности	Нерв над плечевой костью в проекции спирального канала, рядом с артерией, огибающей плечевую кость
Nn. spinales	C5		
	C6	Передне-боковая поверхность шеи, нижняя треть латерального края кивательной мышцы	На уровне поперечного отростка соответствующего позвонка
	C7		
N. ischiadicus	Подколенная ямка	Задняя поверхность бедра по медиальной линии – 5–7 см выше подколенной складки	Между полуперепончатой мышцей медиально и двуглавой мышцей бедра латерально
N. peroneus	Головка малоберцовой кости	Латеральная поверхность подколенной ямки – на 0,5 см выше головки малоберцовой кости	Под медиальным краем двуглавой мышцы бедра и латеральной головкой икроножной мышцы
N. tibialis	Уровень подколенной ямки	Подколенная складка по медиальной линии или на 1–2 см ниже	Над подколенной артерией, между медиальной и латеральной головками икроножной мышцы
N. suralis	Уровень нижней трети голени	По латеральной поверхности голени в нижней трети	Вдоль латерального края пяточного сухожилия в сопровождении медиально расположенной малой подкожной вены

лись достоверными при $p < 0,05$. Перед началом исследования все подписали информированное согласие.

Результаты

Значения ППС при измерении нервов с обеих сторон представлены в табл. 2.

Достоверных различий в показателях ППС для правой и левой сторон тела не выявлено. Среднее значение ППС периферических нервов у мужчин и женщин представлено в табл. 3.

Средние значения ППС периферических нервов у мужчин и женщин на всех исследуемых уровнях также достоверно не различались.

Измерение ППС нервов рук больше чем на одном уровне позволили рассчитать значения показателей интраневральной и интерневральной вариабельности и были выполнены для срединного и локтевого нервов (табл. 4).

Для локтевого нерва характерна большая интраневральная вариабельность, чем для срединного нерва. Все измерения для срединного и локтевого нервов носили симметричный характер.

Корреляция между основными антропометрическими данными и величиной ППС

Расчет коэффициента корреляции Пирсона величины ППС с анализируемыми антропометрическими показателями представлен в табл. 5.

В результате анализа не выявлено корреляции выбранных антропометрических характеристик с величинами ППС нервов в зависимости от уровня измерений. Корреляция интраневральной и интерневральной вариабельности с основными антропометрическими показателями представлена в табл. 6.

Достоверных корреляций с основными антропометрическими данными интраневральной и интерневральной вариабельности получено не было.

Таблица 2. Значение ППС (в мм²) исследованных нервов на разных уровнях

Уровень измерения	Правая сторона		Левая сторона			
	M±SD	Max	Min	M±SD	Max	Min
Срединный нерв						
Запястье	6,7±1,8	9,6	3,4	6,3±1,6	11,1	3,1
Круглый пронатор	6,7±1,9	11,9	3,2	6,8±1,8	12,1	3,7
Средняя треть плеча	7,9±1,9	8,3	4,5	7,8±2,2	15,2	3,3
Локтевой нерв						
Запястье	4,3±1,4	6,9	1,8	4,5±1,3	7,9	2,3
Локтевой сгибатель запястья	6,2±1,7	7,9	2,7	6,1±1,8	13,2	2,8
Средняя треть плеча	6,9±2,1	12,0	3,6	6,9±2,1	13,3	3,0
Лучевой нерв						
Спиральный канал	5,3±1,8	7,7	2,5	5,1±1,6	10,4	1,7
Спинномозговые нервы						
C5	5,0±1,6	6,1	2,4	5,0±1,2	9,9	2,3
C6	7,5±2,0	12,0	3,1	7,7±2,5	14,5	3,7
C7	9,4±2,6	15,4	3,4	9,6±3,3	22,0	3,4
Седалищный нерв						
Нижняя треть бедра	43,3±14,1	90,6	18,9	42,4±13,2	88,3	14,2
Малоберцовый нерв						
Головка малоберцовой кости	8,1±2,5	11,4	3,8	8,4±3,8	30,8	3,8
Большеберцовый нерв						
Подколенная ямка	23,3±5,7	34,0	11,6	23,7±5,7	42,9	12,4
Икроножный нерв						
Нижняя треть голени	3,1±0,9	5,9	1,2	3,1±1,0	7,0	1,5

Таблица 3. Средние значения площади поперечного сечения (мм²) у мужчин и женщин

Нерв		Правая сторона			Левая сторона		
		мужчины	женщины	p	мужчины	женщины	p
Срединный	Запястье	7,17±2,06	6,26±1,41	0,3321	6,74±1,88	5,93±1,25	0,4523
	Круглый пронатор	7,30±2,18	6,87±1,48	0,7233	7,16±1,88	6,31±1,60	0,4148
	Средняя треть плеча	8,42±2,05	7,42±1,54	0,8534	8,31±2,28	7,30±1,87	0,5321
Локтевой	Запястье	4,59±1,43	3,92±1,22	0,7233	4,77±1,37	4,20±1,06	0,8963
	Локтевой сгибатель запястья	6,70±1,67	5,71±1,48	0,1634	6,58±2,06	5,59±1,26	0,8744
	Средняя треть плеча	7,52±2,17	6,18±1,72	0,1132	7,16±2,21	6,54±1,93	0,5785
Лучевой		5,74±1,79	4,81±1,66	0,2863	5,36±1,48	4,8±1,61	0,6874
Спинномозговые нервы	C5	5,06±1,38	4,86±1,70	0,3456	4,91±1,08	5,04±1,36	0,7785
	C6	7,24±2,02	7,66±2,02	0,8775	7,17±2,29	8,16±2,61	0,6321
	C7	9,12±2,60	9,53±2,63	0,9852	9,25±3,64	9,78±2,98	0,8637
Седалищный		41,3±9,80	43,02±9,3	0,7654	40,9±8,50	41,5±9,40	0,8468
Малоберцовый		8,25±2,60	7,89±2,38	0,5334	8,54±2,89	8,2±4,49	0,9321
Большеберцовый		23,6±5,9	22,9±4,3	0,7985	24,17±7,06	23,2±3,96	0,7581
Икроножный		3,06±0,93	3,06±0,78	0,9524	3,09±0,99	2,99±0,98	0,6347

Таблица 4. Показатели интраневральной и интерневральной вариабельности срединного и локтевого нервов

Нерв		Среднее значение всех измерений ППС, мм ²	Интраневральная вариабельность	Асимметрия интраневральной вариабельности	Интерневральная вариабельность
Срединный	справа	16,3±1,8	1,18±0,10	1,04±0,01	1,36±0,23
	слева	15,6±2,4	1,23±0,15		
Локтевой	справа	14,4±1,4	1,61±0,26	1,05±0,01	
	слева	12,9±1,9	1,52±0,33		

Таблица 5. Корреляция ППС с основными демографическими показателями у 80 здоровых добровольцев (коэффициент Пирсона)

Уровень измерения	вес	Правая сторона			ИМТ	Левая сторона		
		рост	возраст	Срединный нерв		рост	возраст	ИМТ
Запястье	0,28	0,24	0,07	0,32	0,26	0,25	0,02	0,28
Круглый пронатор	0,52	0,43	0,06	0,41	0,48	0,36	0,14	0,33
Средняя треть плеча	0,36	0,40	-0,02	0,32	0,49	0,39	0,02	0,28
Локтевой нерв								
Запястье	0,24	0,28	-0,08	0,19	0,31	0,31	-0,01	0,21
Локтевой сгибатель запястья	0,44	0,37	0,02	0,33	0,39	0,35	-0,01	0,30
Средняя треть плеча	0,39	0,43	-0,12	0,23	0,36	0,31	0,05	0,24
Лучевой нерв								
Спиральный канал	0,41	0,35	-0,02	0,24	0,26	0,27	-0,15	0,27
Спинномозговые нервы								
C5	0,05	0,08	-0,07	0,09	-0,01	0,08	0,14	0,06
C6	0,07	0,01	0,24	0,11	-0,03	0,01	0,10	0,09
C7	0,05	0,03	0,03	0,12	0,03	0,01	0,07	0,05
Седалищный нерв								
Нижняя треть бедра	0,47	0,16	0,37	0,31	0,52	0,21	0,36	0,44
Малоберцовый нерв								
Головка малоберцовой кости	0,13	0,05	0,04	0,21	0,16	0,07	0,09	0,14
Большеберцовый нерв								
Подколенная ямка	0,31	0,08	0,17	0,27	0,15	-0,27	0,26	0,13
Икроножный нерв								
Нижняя треть голени	0,28	0,12	0,22	0,23	0,46	0,13	0,24	0,21

Таблица 6. Коэффициент корреляции Пирсона интраневральной и интерневральной вариальности с демографическими показателями

	Вес	Рост	Возраст	ИМТ*
Интраневральная вариальность n. medianus	-0,11	0,21	0,07	0,12
Интраневральная вариальность n. ulnaris	-0,08	0,22	0,08	0,11
Интерневральная вариальность	-0,16	0,10	-0,02	0,32

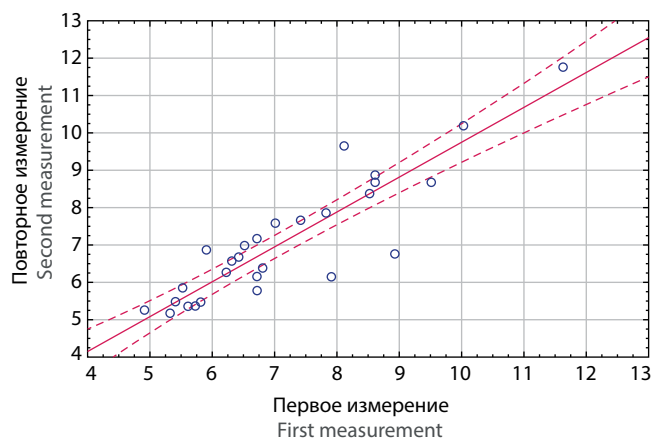
Рис. 3. Коэффициент корреляции между первым и вторым измерениями у пяти испытуемых на разных уровнях измерения; $r=0,0904$

Fig. 3. The correlation coefficient between the first and second measurements in 5 individuals being tested at different measurement levels: $r=0,0904$

Таблица 7. Коэффициент внутриклассовой корреляции при повторных измерениях ($n=5$)

Номер наблюдения	ICC	Доверительный интервал		p
		верхняя граница	нижняя граница	
1	0,89	0,97	0,63	$p=0,0010$
2	0,68	0,87	0,48	$p=0,0200$
3	0,95	0,98	0,84	$p=0,0001$
4	0,90	0,97	0,65	$p=0,0001$
5	0,72	0,91	0,51	$p=0,0040$

ICC при повторных измерениях варьировал в диапазоне от 0,68 до 0,95 (среднее значение – 0,82).

После окончания исследования, через 3–5 мес, пяти испытуемым повторно было проведено УЗИ по описанному выше протоколу (рис. 3, табл. 7).

Обсуждение

В ходе обследования измерена ППС основных нервов верхних и нижних конечностей с обеих сторон у 80 здоровых добровольцев. Полученные данные сопоставимы с результатами измерения других авторов (табл. 8), что свидетельствует о корректности дизайна обследования и соответствии методических подходов к УЗИ нервов, принятых в других лабораториях.

В ранних работах С. Zaidmann et al., 2009 [7] и М. Cartwright et al., 2008 [6] у здоровых лиц не выявлено корреляции ППС с весом, ИМТ, ростом и полом; предположена связь среднего значения ППС по срединному и локтевому нервам и возрастом. В последующих исследованиях эта зависимость не получила подтверждения [5, 16]. В нашем исследовании также не выявлено зависимости ППС от роста, веса, ИМТ

Таблица 8. Сравнение параметров средней ППС собственного исследования и результатов других авторов [5, 6, 8, 13, 17]

Нерв	Уровень измерения	Собственные данные (n=80)	Boehm J. et al., 2013 (n=56)	Mohammad Q., 2016 (n=75)	Won S. et al. 2012, 2013 (n=97)	Kerasnoudis A. et al. 2013 (n=75)	Cartwright M. et al. 2008 (n=60)
N.medianus	Запястье	6,7±1,8	5,7±1,3	10,4±2,4	8,3±1,5	8,43±2,07	9,8±2,4
	Круглый пронатор	6,7±1,9	—	7,3±1,7	6,5±1,82	6,6±1,6	7,5±1,6
	Средняя треть предплечья	7,9±1,9	8,9±1,8	10,3±3,4	9,4±1,86	8,4±2,87	8,9±2,1
N.ulnaris	Запястье	4,3±1,4	5,2±1,3	5,0±1,7	6,3±1,0	5,46±1,26	6,3±1,0
	Уровень локтевого сгибателя запястья	6,2±1,7	7,6±2,1	6,2±1,5	7,2±1,4	5,33±1,44	6,6±1,1
	Средняя треть предплечья	6,9±2,1	6,3±1,7	6,9±2,4	5,9±1,1	6,53±1,82	6,3±1,0
N. radialis	Спиральный канал	5,3±1,8	4,2±1,0	6,5±1,7	2,0±0,5	3,26±1,52	7,9±2,7
Nn.spinales	C5	5,0±1,6	5,6±1,6	—	10,4±1,86	—	—
	C6	7,5±2,0	9,5±2,7	—	8,98±1,65	—	—
	C7	9,4±2,6	10,0±2,9	—	10,4±1,83	—	—
N. ischiadicus	Подколенная ямка	43,3±14,1	—	—	—	—	52,6±14,0
N. peroneus	Уровень головки малоберцовой кости	7,9±2,59	8,9±2,0	11,1±3,8	—	7,1±2,36	11,2±3,3
N.tibialis	Уровень подколенной ямки	21,8±6,8	9,6±2,2	12,7±3,4	—	6,36±1,45	13,7±4,3
	Уровень лодыжки	—	—	12,7±3,4	—	6,33±1,61	6,21±1,8
N.suralis	Уровень нижней трети голени	1,5±0,9	1,8±0,6	2,1±0,8	—	1,82±0,64	5,3±1,8

и пола, что полностью согласуется с отсутствием зависимости ППС периферических нервов во взрослой популяции от антропометрических данных.

По аналогии с исследованием J. Boehm et al. (2014) был рассчитан коэффициент внутриклассовой корреляции при сопоставлении первичных и повторных измерений одних и тех же лиц. Среднее значение коэффициента на примере 5 повторных измерений — 0,82, что не имело существенных различий с результатами, полученными другими авторами, — 0,93 [5]. Это свидетельствует о воспроизводимости полученных измерений.

Список литературы

1. Solbiati L., De Pra L., Ierace T. et al. High-resolution sonography of the recurrent laryngeal nerve: anatomic and pathologic considerations. *AJR Am J Roentgenol.* 1985; 145: 989–993. PMID: 901711; DOI: 10.2214/ajr.145.5.989.
2. Fornage B.D. Peripheral nerves of the extremities: imaging with US. *Radiology.* 1988; 167(1): 179–182. PMID: 3279453; DOI: 10.1148/radiology.167.1.3279453.
3. Еськин Н.А., Голубев В.Г., Богдасhevский Д.Р. и др. Эхография нервов, сухожилий и связок. *Sono Ace International.* 2005; 13: 82–94.
4. Миронов С.П., Еськин Н.А., Голубев В.Г. и др. Ультразвуковая диагностика патологии сухожилий и нервов конечностей. *Вестник травматологии и ортопедии.* 2004; 3: 3–4.
5. Boehm J., Scheidl E., Bereczki D. et al. High-resolution ultrasonography of peripheral nerves: measurements on 14 nerve segments in 56 healthy subjects and reliability assessments. *Ultraschall Med* 2014; 35: 459–467. PMID: 24764211; DOI:10.1055/s-0033-1356385.
6. Cartwright M., Passmore L., Yoon J. et al. Cross-sectional area reference values for nerve ultrasonography. *Muscle Nerve* 2008; 37: 566–571. PMID: 18351581; DOI:10.1002/mus.21009.
7. Zaidman C., Al-Lozi M., Pestronk A. Peripheral nerve size in normals and patients with polyneuropathy: an ultrasound study. *Muscle Nerve* 2009; 40: 960–966. PMID: 19697380; DOI:10.1002/mus.21431.

Заключение

Проведенный анализ ППС нервов рук и ног, а также спинномозговых нервов у здоровых добровольцев не обнаружил значимых различий от результатов других авторов. Нами не обнаружено достоверной корреляции между основными антропометрическими параметрами (рост, вес, ИМТ), а также возраста и пола с величиной ППС периферических нервов и плечевого сплетения.

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

References

1. Solbiati L., De Pra L., Ierace T. et al. High-resolution sonography of the recurrent laryngeal nerve: anatomic and pathologic considerations. *AJR Am J Roentgenol.* 1985; 145: 989–993. PMID: 3901711; DOI: 10.2214/ajr.145.5.989.
2. Fornage B.D. Peripheral nerves of the extremities: imaging with US. *Radiology.* 1988; 167(1): 179–182. PMID: 3279453; DOI: 10.1148/radiology.167.1.3279453.
3. Es'kin N.A., Golubev V.G., Bogdashevskiy D.R. et al. [Sonography of the nerves, tendons and ligaments]. *Sono Ace International.* 2005. 13: 82–94. (In Russ.).
4. Mironov S.P., Es'kin N.A., Golubev V.G. et al. [Ultrasound diagnosis of pathology of the tendons and nerves of limbs]. *Bulletin of traumatology and orthopedics.* 2004. 3: 3–4. (In Russ.).
5. Boehm J., Scheidl E., Bereczki D. et al. High-resolution ultrasonography of peripheral nerves: measurements on 14 nerve segments in 56 healthy subjects and reliability assessments. *Ultraschall Med* 2014; 35: 459–467. PMID: 24764211; DOI:10.1055/s-0033-1356385.
6. Cartwright M., Passmore L., Yoon J. et al. Cross-sectional area reference values for nerve ultrasonography. *Muscle Nerve* 2008; 37: 566–571. PMID: 18351581; DOI:10.1002/mus.21009.
7. Zaidman C., Al-Lozi M., Pestronk A. Peripheral nerve size in normals and patients with polyneuropathy: an ultrasound study. *Muscle Nerve* 2009; 40: 960–966. PMID: 19697380; DOI:10.1002/mus.21431.

8. Qrimli M, Ebadi H, Breiner A, et al. Reference values for ultrasonography of peripheral nerves. *Muscle Nerve*. 2016; 53(4): 538–544. PMID: 26316047; DOI: 10.1002/mus.24888.
9. Haun D., Cho J., Kettner N. Normative cross-sectional area of the C5–C8 nerve roots using ultrasonography. *Ultrasound Med Biol*. 2010; 36(9): 1422–1430. PMID: 20800169; DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.05.012.
10. Bathala L., Kumar P., Kumar K. et al. Normal values of median nerve cross-sectional area obtained by ultrasound along its course in the arm with electrophysiological correlations, in 100 Asian subjects. *Muscle Nerve*. 2014; 49(2): 284–286. PMID: 23703739; DOI: 10.1002/mus.23912.
11. Yalcin E., Onder B., Akyuz M. Ulnar nerve measurements in healthy individuals to obtain reference values. *Rheumatol Int*. 2013; 33(5): 1143–1147. PMID: 22948543; DOI: 10.1007/s00296-012-2527-9.
12. Chen J., Wu S., Ren J. Ultrasonography reference values for assessing normal radial nerve ultrasonography in the normal population. *Neural Regen Res*. 2014 15; 9(20): 1844–1849. PMID: 25422648; DOI: 10.4103/1673-5374.143433.
13. Won S., Kim B., Park K. et al. Measurement of cross-sectional area of cervical roots and brachial plexus trunks. *Muscle Nerve*. 2012; 46(5): 711–716. PMID: 23055312; DOI: 10.1002/mus.23503.
14. Seok H.Y., Jang J., Won S. et al. Cross-Sectional Area Reference Values of Nerves in the Lower Extremities Using Ultrasonography. *Muscle Nerve* 50: 564–570, 2014. PMID: 24639103; DOI: 10.1002/mus.24209.
15. Sugimoto T., Ochi K., Hosomi N., et al. Ultrasonography reference sizes of the median and ulnar nerves and the cervical nerve roots in healthy Japanese adults. *Ultrasound Med Biol* 2013; 39: 1560–1570. PMID: 23830101; DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.03.031.
16. Cartwright M., DeMar S., Griffith L. et al. Validity and reliability of nerve and muscle ultrasound. *Muscle Nerve* 2013; 47: 515–521. PMID: 23400913; DOI: 10.1002/mus.23621.
17. Kerasnoudis A., Pitarokoli K., Behrendt V. et al. Cross sectional area reference values for sonography of peripheral nerves and brachial plexus. *Clin Neurophysiol*. 2013; 124(9): 1881–1888. PMID: 23583024; DOI: 10.1016/j.clinph.2013.03.007.
8. Qrimli M., Ebadi H., Breiner A. et al. Reference values for ultrasonography of peripheral nerves. *Muscle Nerve*. 2016; 53(4): 538–544. PMID: 26316047; DOI: 10.1002/mus.24888.
9. Haun D.W., Cho J.C., Kettner N.W. Normative cross-sectional area of the C5–C8 nerve roots using ultrasonography. *Ultrasound Med Biol*. 2010; 36(9): 1422–1430. PMID: 20800169; DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.05.012.
10. Bathala L., Kumar P., Kumar K. et al. Normal values of median nerve cross-sectional area obtained by ultrasound along its course in the arm with electrophysiological correlations, in 100 Asian subjects. *Muscle Nerve*. 2014; 49(2): 284–286. PMID: 23703739; DOI: 10.1002/mus.23912.
11. Yalcin E., Onder B., Akyuz M. Ulnar nerve measurements in healthy individuals to obtain reference values. *Rheumatol Int*. 2013; 33(5): 1143–1147. PMID: 22948543; DOI: 10.1007/s00296-012-2527-9.
12. Chen J., Wu S., Ren J. Ultrasonography reference values for assessing normal radial nerve ultrasonography in the normal population. *Neural Regen Res*. 2014 15; 9(20): 1844–1849. PMID: 25422648; DOI: 10.4103/1673-5374.143433.
13. Won S., Kim B., Park K. et al. Measurement of cross-sectional area of cervical roots and brachial plexus trunks. *Muscle Nerve*. 2012; 46(5): 711–716. PMID: 23055312; DOI: 10.1002/mus.23503.
14. Seok H.Y., Jang J.H., Won S.H. et al. Cross-Sectional Area Reference Values of Nerves in the Lower Extremities Using Ultrasonography. *Muscle Nerve* 50: 564–570, 2014. PMID: 24639103; DOI: 10.1002/mus.24209.
15. Sugimoto T., Ochi K., Hosomi N. et al. Ultrasonography reference sizes of the median and ulnar nerves and the cervical nerve roots in healthy Japanese adults. *Ultrasound Med Biol* 2013; 39: 1560–1570. PMID: 23830101; DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.03.031.
16. Cartwright M.S., DeMar S., Griffith L.P. et al. Validity and reliability of nerve and muscle ultrasound. *Muscle Nerve* 2013; 47: 515–521. PMID: 23400913; DOI: 10.1002/mus.23621.
17. Kerasnoudis A., Pitarokoli K., Behrendt V. et al. Cross sectional area reference values for sonography of peripheral nerves and brachial plexus. *Clin Neurophysiol*. 2013; 124(9): 1881–1888. PMID: 23583024; DOI: 10.1016/j.clinph.2013.03.007.

Информация об авторах: Наумова Евгения Сергеевна — врач-невролог, клиника «Практическая неврология». 117218, Москва, ул. Кржижановского, д. 17, корп. 2 (офис Медицинского центра «Практическая неврология»). Тел.: +7 903-576-43-99, e-mail: naumovaes@gmail.com;

Никитин С.С. — председатель РОО «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», клиника «Практическая неврология»;

Дружинин Д.С. — асс. кафедры нервных болезней с курсом медицинской генетики и детской неврологии ЯГМУ.

Information about the authors: Evgeniya S. Naumova, MD, Neurologist, Clinics “Practical Neurology”, Russia, 117218, Moscow, ul. Krzhizhanovskogo, 17-2, Tel.: +7-903-576-43-99, E-mail: naumovaes@gmail.com;

Sergey S. Nikitin, Prof., Head of Regional public organization “Association for Neuromuscular Diseases”, Moscow, Russia; Clinics “Practical Neurology”, Moscow, Russia;

Dmitriy S. Druzhinin, PhD, Teaching Assistant, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia.

Для цитирования: Наумова Е.С., Никитин С.С., Дружинин Д.С. Количественные сонографические характеристики периферических нервов у здоровых людей. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017; 11(1): 55–61.

For citation: Naumova E.S., Nikitin S.S., Druzhinin D.S. [Quantitative sonographic parameters of the peripheral nerves in healthy individuals]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017; 11(1): 55–61. (In Russ.)

Болезненная невропатия тройничного нерва, обусловленная опоясывающим герпесом

М.А. Пирадов^{1,2}, М.Ю. Максимова^{1,2}, Н.А. Синева²

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

²ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, Москва, Россия

Наиболее частым проявлением опоясывающего герпеса является невропатия глазного нерва (I ветви тройничного нерва). Невропатия глазного нерва встречается в 20% случаев опоясывающего герпеса. При невропатии тройничного нерва выделяют три типа боли: постоянную жгучую боль, приступообразную боль, возникающую при неболевом раздражении. На коже выявляются области гипестезии, анестезии, дизестезии. Постгерпетическая невропатия характеризуется болью длительностью 3 мес и более от момента появления герпетических высыпаний. Комбинированная терапия, включающая раннее применение противовирусных средств и трициклических антидепрессантов, является наиболее эффективной.

Ключевые слова: опоясывающий герпес, невропатия тройничного нерва.

Trigeminal neuralgia associated with herpes zoster

Mikhail A. Piradov^{1,2}, Marina Yu. Maksimova^{1,2}, Nina A. Sineva²

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Neuropathy of the ophthalmic nerve (the first branch of the trigeminal nerve, CN V: VI) is the most common manifestation of herpes zoster. Neuropathy of the ophthalmic nerve occurs in 20% of cases of herpes zoster. Three types of pain are differentiated in trigeminal neuralgia: chronic burning pain, paroxysmal pain, and pain resulting from nonpain stimulation. Cutaneous hypoesthesia, anesthesia, and dysesthesia develop. Postherpetic neuralgia is characterized by pain persisting 3 months and longer after herpetic eruption. Combination therapy including early administration of antiviral drugs and tricyclic antidepressants has been proved to be most effective.

Keywords: herpes zoster, trigeminal neuralgia.

Распространенность опоясывающего герпеса составляет 3–5 случаев на 1000 населения. Около 75% заболевших составляют лица старше 45 лет, менее 10% — дети до 15 лет. Считают, что каждый второй, достигший 85-летнего возраста, может заболеть опоясывающим герпесом. Половой избирательности не выявлено, хотя установлено, что среди заболевших в возрасте до 50 лет удельный вес мужчин выше, а в возрастной группе старше 50 лет чаще болеют женщины [1].

Невропатия тройничного нерва развивается у 16–20% больных опоясывающим лишаем, чаще у женщин и у лиц в возрасте 50–70 лет [2, 3].

Этиология и патогенез опоясывающего герпеса. Возбудитель — вирус varicella-zoster (вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса) — ДНК-содержащий вирус из группы герпесвирусов (семейство Herpesviridae, подсемейство Alphaherpesvirinae). Это герпес-вирус человека типа 3. Источник инфекции — только человек, больной опоясывающим герпесом или ветряной оспой. Передача осуществ-

ляется воздушно-пылевым и контактным путем. Вирус обладает нейродермотропностью [4]. Полагают, что сначала он проникает в кожу и слизистые оболочки, далее по лимфатическим путям попадает в чувствительные узлы и корешки черепных и спинномозговых нервов. В тяжелых случаях в процесс вовлекаются передние и задние рога, белое вещество спинного мозга, головной мозг [5].

После перенесенной в детском возрасте ветряной оспы вирус в скрытой форме сохраняется в организме в течение всей жизни, при этом какие-либо симптомы заболевания отсутствуют. Вирус локализуется в задних корешках и чувствительных узлах спинномозговых нервов и чувствительных корешках и узлах черепных нервов. Общеизвестно, что опоясывающий герпес является типичным примером латентной вирусной инфекции, и каждое ее клиническое проявление, особенно у взрослых, обусловлено реактивацией возбудителя. При вирусемии во время болезни (возможно, и в межрецидивном периоде) вирус может преодолевать плацентарный барьер, проникать в плод и вызывать различные патологические процессы. Особенностью хро-

нической герпетической инфекции является постоянное наличие в крови человека специфических вируснейтрализующих антител. Опоясывающий герпес чаще возникает как самостоятельная болезнь, реже — как осложнение, например, пневмонии, лимфолейкоза, лимфогранулематоза, метастазов злокачественных опухолей и др. Поводом к его развитию могут быть травма, переохлаждение, лучевая терапия, трансплантация органов, ВИЧ-инфекция [1, 5].

Клинические проявления острой инфекции. Опоясывающий герпес характеризуется полиморфизмом клинических проявлений. Его течение крайне вариабельно — от прогрессивного и рецидивирующего до самопроизвольной ремиссии и излечения. Инкубационный период составляет в среднем 2–3 нед.

В продромальном периоде появлению локальных герпетических высыпаний предшествуют (обычно за несколько дней) слабость, недомогание, повышение температуры тела. Наиболее распространенная везикулезная форма болезни начинается с лихорадки, головной боли, ощущения покалывания, жжения, зуда, болей по ходу нервных ветвей.

В острой фазе высыпаний чаще всего наблюдается внезапное появление по ходу отдельных чувствительных нервов ограниченных розовых пятен, обычно диаметром 3–5 см и более, на поверхности которых уже к концу первых или на вторые сутки образуются группы тесно расположенных пузырьков величиной 0,1–0,3 см и крупнее, наполненных прозрачным содержимым. Высыпание пузырьков на пятнах происходит одновременно, но сами пятна могут появляться с промежутками в несколько дней, ввиду чего общий вид сыпи может быть полиморфным. Количество очагов различно (от одного до многих); в отдельных случаях они сливаются. Через несколько дней содержимое пузырьков мутнеет, эритематозный фон обычно значительно бледнеет, и пузырьки кажутся расположенными на здоровой коже. Длительный период появления новых везикул — неделя и более — указывает на возможность иммунодефицитного состояния. Высыпания, как правило, сопровождаются увеличением и болезненностью регионарных лимфатических узлов и могут локализоваться в области иннервации любого чувствительного нерва. Наиболее часто они отмечаются по ходу межреберных нервов, второе место по частоте локализации занимает кожа лица и головы. Высыпания, как правило, имеют односторонний характер.

С 6–8-го дней пузырьки начинают подсыхать, образуя корочки, которые к концу 3-й недели отпадают, оставляя легкую депигментацию. На коже выявляются области гиперестезии, гипералгезии, аллодинии (греч. «allos» — иной, «odyne» — боль, т.е. ощущение боли при неболевым раздражениях), анестезии.

Диагноз опоясывающего герпеса может быть подтвержден серологическими или вирусологическими исследованиями. Наиболее быстрым и чувствительным методом является полимеразная цепная реакция.

Болевой синдром, обусловленный опоясывающим герпесом. Боль при опоясывающем герпесе возникает, как правило, в продромальном периоде и продолжается около 30 дней до исчезновения сыпи. В большинстве случаев появлению герпетических высыпаний предшествуют чувство жжения или зуд в области иннервации корешков и чувствительных узлов спинномозговых и черепных нервов, а также боль,

которая может быть колющей, режущей, стреляющей, приступообразной или постоянной. У некоторых пациентов болевой синдром сопровождается лихорадкой, головной болью, недомоганием. Причина болевого синдрома становится понятной после появления характерных высыпаний на коже и слизистых оболочках. Средняя продолжительность продромального периода составляет 2–4 дня. Прогномальный период — это время, необходимое для активации латентной вирусной инфекции и проникновения вируса varicella-zoster из корешков и чувствительных узлов спинномозговых и черепных нервов по нервным стволам в нервные окончания кожи и слизистых оболочек. Появление боли в продромальном периоде увеличивает риск развития постгерпетической невропатии. В большинстве случаев боль сопровождается появлением герпетических высыпаний. Характерным признаком болезненной герпетической невропатии является аллодиния — боль, возникающая под действием обычного неболевого стимула, например прикосновения одежды. Появление аллодинии в остром периоде опоясывающего герпеса является предиктором развития постгерпетической невропатии [5, 6].

Подострая фаза болезненной герпетической невропатии начинается после окончания острой фазы и длится до начала постгерпетической невропатии. Постоянная боль, называемая постгерпетической невропатией, — самое частое проявление опоясывающего герпеса. Постоянное ощущение боли значительно снижает качество жизни больных, подавляет интерес к любому виду деятельности, вызывает раздражительность, тревожность [7].

Риск развития постгерпетической невропатии увеличивается с возрастом; он составляет от 20% у лиц в возрасте старше 50 лет; до 29% у лиц 70–79 лет и 34% у лиц старше 80 лет. В большинстве случаев герпетические высыпания и боль имеют короткую продолжительность. У некоторых пациентов боль не проходит после исчезновения высыпаний и продолжается месяцы и годы. К факторам, predisposing к развитию стойкого болевого синдрома, относятся: пожилой возраст, женский пол, массивные герпетические высыпания, локализация высыпаний в области иннервации ветвей тройничного нерва и плечевого сплетения, ослабление иммунитета [8].

В отечественной литературе обычно выделяют кратковременную постгерпетическую невропатию (боль, сохраняющуюся в течение 4–6 нед после появления сыпи), боль средней длительности (5–6 мес после появления сыпи) и длительную (несколько лет) [6].

Согласно определению Международного форума по лечению герпеса, постгерпетическая невропатия — это боль, длящаяся более 4 мес (120 дней) от начала продромального периода [3, 9].

Некоторые авторы относят к постгерпетической невропатии боль, сохраняющуюся после исчезновения сыпи.

При постгерпетической невропатии выделяют четыре типа боли: 1) постоянная, глубокая, тупая, давящая или жгучая боль; 2) приступообразная, колющая, стреляющая боль, похожая на удар электрическим током; 3) боль при одевании или легком прикосновении (аллодиническая, в 90% случаев); 4) нестерпимый зуд кожи с расчесами. Считается, что зуд эквивалентен боли, т.к. оба ощущения опосредуются через одни и те же нервные пути [5–7].

Вирус varicella-zoster вызывает изменения в нейронах чувствительных узлов и корешках спинномозговых и черепных нервов. Демиелинизация спинномозговых и черепных нервов приводит к уменьшению потока импульсов, идущих по волокнам глубокой чувствительности. В нормальных физиологических условиях стимуляция быстропроводящих волокон глубокой чувствительности (лемнисковой системы) тормозит поток импульсов по волокнам поверхностной чувствительности (экстралемнисковой системы), проводящим болевые сигналы. При демиелинизации возникает эфептический контакт между волокнами лемнисковой и экстралемнисковой системы, поэтому стимулы, в норме вызывающие торможение болевых сигналов, напротив, будут способствовать усилению болевого потока в чувствительных ядрах и запускать типичный болевой пароксизм [3, 5, 6].

Развитие болевого синдрома при постгерпетической невропатии можно представить с позиций теории «гиперактивной патологической детерминантной структуры» Г.Н. Крыжановского. Поток сигналов из локального патологического очага по проводникам глубокой чувствительности (миелинизированные волокна) снижается из-за их изменений на периферии, а поток импульсов, идущих в чувствительные ядра по проводникам поверхностной чувствительности (слабо миелинизированные волокна), начинает преобладать. В чувствительных ядрах спинномозговых и черепных нервов среди определенной группы нейронов возникает «генератор патологически усиленного возбуждения». Этот «генератор» активирует ретикулярную формацию ствола головного мозга, мезэнцефалическую область, специфические ядра таламуса, лимбическую систему, кору большого мозга и образует патологическую альгогенную систему, обладающую высокой возбудимостью и отвечающую на афферентные стимулы пароксизмами боли.

Система, сформированная под влиянием длительной болевой импульсации, способна развивать и усиливать свою активность, приобретает устойчивость к влияниям со стороны антиноцицептивной системы и ЦНС. Экспериментальные исследования показывают, что возникновение альгогенной системы пароксизмального типа в конечном счете связано с нарушением контроля ноцицептивного потока и инактивацией тормозных механизмов в чувствительных ядрах [10].

Клинические проявления болезненной невропатии, обусловленной опоясывающим герпесом. Болезнь начинается внезапно, остро, без предвестников. Появляются головная боль, общее недомогание, небольшое повышение температуры. Этот период часто расценивается больными как гриппозное состояние, и они его, как правило, переносят на ногах. Продолжительность этого периода не превышает 2–3 дней. Затем появляется лицевая боль. Боль обычно возникает в области иннервации I ветви, реже II ветви тройничного нерва, имеет жгучий характер, сопровождается зудом и отеком соответствующей половины лица. В некоторых случаях могут появиться сильное жжение и парестезии в полости рта. В остром периоде в области боли появляются мелкие герпетические пузырьки (рис. 1), на месте которых в дальнейшем остаются слегка пигментированные пятнышки либо белесоватые рубцы. Острая герпетическая невропатия — это боль, длящаяся не более 30 дней от начала продромального периода.



Рис. 1. Острый опоясывающий герпес. Множественные везикулы с серозным экссудатом на эритематозном и отечном фоне в области иннервации первой ветви тройничного нерва слева

Fig. 1. Acute herpes zoster. Multiple vesicles with serous exudate on erythematous and swollen skin in the area innervated by the first branch of CN V on the left side

Постгерпетическая невропатия:

- постоянная или периодически возникающая лицевая боль длительностью более 3 мес;
- занимает 3-е место среди всех видов невропатической боли;
- распространенность — 2 случая на 1000 населения, в возрастной группе старше 75 лет — 10 случаев на 1000 населения;
- боль обычно локализуется в области иннервации глазного и верхнечелюстного нервов, сопровождается сильным зудом и отеком соответствующей половины лица;
- характерны кожные рубцы белесоватого цвета на фоне гипер- или депигментации кожи в области лба, верхнего века и передней волосистой части головы;
- выявляются гипестезия, гиперестезия и гиперпатия на всей половине лица;
- болевой синдром сопровождается парестезиями в виде жжения, зуда в области герпетических высыпаний, а также резко выраженными личностными изменениями;
- стандартная терапия малоэффективна (с течением времени возникает устойчивость к карбамазепину, проявляющаяся фармакорезистентностью во время обострений). При использовании фенитоина в ряде случаев наблюдается гиперплазия десен.

Средняя продолжительность невропатии тройничного нерва, обусловленной опоясывающим герпесом, составляет 6–8 нед, но она может продолжаться до 4–5 лет и более. Прогностическое значение имеют изменения чувствитель-

Таблица 1. Лечение опоясывающего герпеса в острой стадии заболевания (XII IHMF Meeting, Lisbon, 2005) [3, 11]

Противовирусная терапия		Лечение болевого синдрома	Комментарии
Нормальный иммунитет, боль средней/высокой интенсивности** или вовлечение глаза	В течение 7 дней: ацикловир 800 мг × 5 раз в день или валакцикловир 1000 мг × 3 раза в день или фамцикловир 500 мг × 3 раза в день	Глюкокортикоиды, антиконвульсанты, трициклические антидепрессанты	Эффект достигается при начале противовирусной терапии в первые 72 ч с момента появления сыпи. Консультация окулиста
Иммунодефицит, генерализованные (кожные и висцеральные) проявления	В течение 7–10 дней ацикловир 10 мг/кг в/в капельно каждые 8 ч		
Местная противовирусная терапия неэффективна и НЕ рекомендуется			

Таблица 2. Европейские рекомендации по лечению постгерпетической невропатии, 2010 [9]

Рекомендации	Препараты
Первая линия терапии (А)	прегабалин 150–600 мг/сут; габапентин 1200–3600 мг/сут; трициклические антидепрессанты (амитриптилин 50–150 мг/сут или нортриптилин 75–150 мг/сут); местное применение трансдермальных форм лидокаина 5% 3–4 раза в день
Вторая линия терапии	местное применение трансдермальных форм капсаицина 8% (кутенза); опиоиды (оксикодон 40–60 мг/сут, трамадол)
Не получено доказательств эффективности применения карбамазепина, топирамата и окскарбамазепина. Имеются противоречивые данные об эффективности применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин 200–225 мг в день, дулоксетин 60–120 мг в день); антиконвульсантов (ламотриджин, вальпроат); антиаритмиков (мексилетин 450–750 мг в день). Установлен негативный результат применения декстрометорфана и мемантина (антагонистов NMDA); показана неэффективность применения низких доз селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (венлафаксина 75 мг, дулоксетина 30 мг).	

ности — при возникновении гиперпатии на лице болевой синдром может длиться несколько лет [2, 6, 8].

Лечение. В острой стадии заболевания (табл. 1) назначают противовирусные препараты внутрь: фамцикловир, 0,5 г 3 р/сут, валакцикловир, 1 г 3 р/сут, ацикловир, 0,8 г 5 р/сут. Курс лечения составляет 7 сут. Противовирусная терапия должна назначаться всем пациентам в течение 72 ч после появления сыпи.

При болевом синдроме (табл. 2) применяют противоспазматические средства: габапентин (торговое название Нейронтин) внутрь (1,2–3,6 г/сут) и прегабалин (торговое название Липрика) внутрь (0,15–0,6 г/сут).

Схема лечения габапентином. Начальная доза — 300 мг внутрь вечером в 1-й день; 300 мг 2 раза (днем и вечером) — на 2-й день; 300 мг 3 раза — на 3-й день. Постепенное наращивание дозы до максимальной суточной: 4–6-й дни 300–300–600 мг; 7–10-й дни 300–600–600 мг; 11–14-й дни 600–600–600 мг. Максимальная суточная доза — 1800–3600 мг; поддерживающая доза — 600–1200 мг/сут.

Схема лечения прегабалином. Препарат принимают внутрь независимо от приема пищи в суточной дозе от 150 до

600 мг в 2 приема. Лечение невропатической боли начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3–7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут, а при необходимости — еще через 7 дней до максимальной дозы 600 мг/сут.

Одновременно назначают трициклические или тетрациклические антидепрессанты: амитриптилин внутрь (0,01 г утром и днем, 0,025 г на ночь) или миансерин внутрь (7,5 мг утром и днем, 15 мг на ночь). Курс лечения составляет 2–3 мес. При тяжелом болевом синдроме, сопровождающемся выраженной депрессией, амитриптилин назначают парентерально — 1,0 мл в/м 2 раза в сутки. Местно применяют трансдермальные формы лидокаина 5% в виде крема или пластыря 3–4 раза в сутки.

При выраженном и длительно протекающем болевом синдроме рекомендуются опиоидные анальгетики, антиконвульсанты (ламотриджин), антидепрессанты — ингибиторы обратного захвата серотонина и селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина, местно — капсаицин, НПВС.

При интенсивной и постоянной боли особенно эффективны трамадол — 0,05–0,1 г/сут, ламотриджин — 0,1–0,2 г/сут, флувоксамин — 0,05–0,1 г/сут.

В комбинированной терапии постгерпетической невропатии тройничного нерва широко применяются НПВС, например, ибупрофен — препараты Нурофен экспресс (0,2 г) 2–3 раза в сутки или Нурофен-форте (0,4 г) 1–2 раза в сутки.

В неврологической практике при постгерпетической невропатии применяют также Нейромидин. Начальная доза препарата составляет от 5 мг (раствор) до 20 мг (таблетки) в сутки, затем ее постепенно повышают с учетом переносимости (до 20–80 мг, в среднем до 40–60 мг) и продолжают лечение в этой дозе в течение 30–60 дней. Повторный курс лечения Нейромидином проводится через 3 мес после первого, если остаются проявления невропатии, а первый курс был эффективным.

Временный эффект оказывают локальный вибромассаж и ношение сдавливающей повязки. Среди других методов лечения постгерпетической невралгии следует упомянуть втирание мазей и применение пластырей, содержащих местноанестезирующие или раздражающие вещества, такие как капсин, капсаицин.

Назначают ультрафонофорез Нурофен геля на область боли (интенсивность воздействия — 0,2 Вт/см², импульсный режим с длительностью импульса 2 мс, продолжительность воздействия — 5–10 мин). Курс лечения состоит из 8–10 процедур, которые проводят ежедневно или через день.

Эффективным методом может быть транскраниальная магнитная стимуляция с интенсивностью магнитного поля 1,6 Тл и частотой стимулов 1 Гц. Процедуры проводят ежедневно. Курс лечения состоит из 10–15 процедур.

Кроме того, применяют короткоимпульсную электроаналгезию (чрескожную электронейростимуляцию) на область боли. Частота импульсов составляет от 30 до 120 Гц, оптимальной является частота 60–70 Гц при силе тока 30–50 мА. Курс лечения включает 10–12 процедур, которые проводятся ежедневно.

Назначают также лазеротерапию на область рубцовых изменений (длина волны — 0,63 мкм, плотность потока энергии — 0,2 Вт/см², продолжительность воздействия — 10–15 с). Курс лечения включает 10–12 процедур, которые проводятся через день.

Рекомендуется применение магнитно-лазерной терапии с использованием высокочастотного импульсного инфракрасного излучения на болевые точки (на каждую по 1 мин, всего 4–5 точек). Проводят 5–10 сеансов.

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

Список литературы

1. Weinberg J.M. Herpes zoster: epidemiology, natural history, and common complications. J. Am. Acad. Dermatol. 2007; 57 (6): 130–135. PMID: 18021864 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2007.08.046>.
2. Carbone V., Leonardi A., Pavese M. et al. Herpes zoster of the trigeminal nerve: a case report and review of literature. Minerva Stomatol. 2004; 53(1–2): 49–59.
3. Okeson J.P. Bell's Oral and Facial Pain. Seventh edition, Quintessence Publishing Co, Inc, 2014, 561 p.
4. Шишов А.С., Смирнов Ю.К. К эпидемиологии опоясывающего герпеса. Больной опоясывающим герпесом как источник заражения ветряной оспой. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1987; 12: 45–50.
5. Суслина З.А., Максимова М.Ю. Неврологические проявления опоясывающего герпеса. Пособие для врачей. М.: Практика, 2014, 72 с.
6. Максимова М.Ю., Синева Н.А., Водопьянов Н.П. Невралгия (невропатия), обусловленная опоясывающим герпесом. Терапевтический архив. 2014; 86(11): 93–99. PMID: 25715496.
7. Максимова М.Ю., Синева Н.А., Водопьянов Н.П. Постгерпетические невралгии (невропатии), обусловленные опоясывающим герпесом. Фарматека. 2013; 10: 58–62.
8. Jung B.F., Johnson R.W., Griffin D.R., Dworkin R.H. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. Neurology. 2004; 62: 1545–1551. PMID: 15136679.
9. Attal N., Cruccu G., Baron R. et al. EFNS Guidelines on the pharmacological treatment on neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol. 2010; 17(9): 1113–e88. PMID: 20402746 DOI: [10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x).
10. Кукушкин М.Л., Решетняк В.К. Дизрегуляторные механизмы патологической боли. В кн. Дизрегуляторная патология. Под ред. Г.Н. Крыжановского. М.: Медицина, 2002: 616–623.
11. Dworkin R.H., Johnson R.W., Breuer J. et al. Recommendations for the management of herpes zoster. Clin. Infect. Dis. 2007; 44 (Supl 1): 1–26. PMID: 17143845 DOI: [10.1086/510206](https://doi.org/10.1086/510206).

References

1. Weinberg J.M. Herpes zoster: epidemiology, natural history and common complications. J. Am. Acad. Dermatol. 2007; 57 (6): 130–135. PMID: 18021864 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2007.08.046>.
2. Carbone V., Leonardi A., Pavese M. et al. Herpes zoster of the trigeminal nerve: a case report and review of literature. Minerva Stomatol. 2004; 53(1–2): 49–59. PMID: 15041920.
3. Okeson J.P. Bell's Oral and Facial Pain. Seventh edition, Quintessence Publishing Co, Inc, 2014, 561.
4. Shishov A.S., Smirnov Yu.K. [Epidemiology of Herpes zoster. The patient with herpes zoster as a source of the chickenpox infection]. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 1987; 12: 45–50. (In Russ).
5. Suslina Z.A., Maksimova M.Yu. Nevrologicheskie proyavleniya opoyasyvayushchego gerpesa. [Neurologic manifestations of herpes zoster]. Moscow: Praktika, 2014, 72 (In Russ).
6. Maksimova M.Y., Sineva N.A., Vodopyanov N.P. [Herpes zoster-induced neuralgia (neuropathy)]. Ter Arkh. 2014; 86(11): 93–99. PMID: 25715496. (In Russ).
7. Maksimova M.Y., Sineva N.A., Vodopyanov N.P. [Postherpetic neuralgia (neuropathy) caused by herpes zoster infection]. Farmateka. 2013; 10: 58–62. (In Russ).
8. Yung B.F., Jonson R.W., Griffin D.R. et al. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. Neurology 2004; 62: 1545–1551. PMID: 15136679.
9. Attal N., Cruccu G., Baron R. et al. EFNS Guidelines on the pharmacological treatment on neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol. 2010; 17(9): 1113–e88. PMID: 20402746 DOI: [10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x).
10. Kukushkin M.L., Reshetnyak V.K. Dizregulyatsionnye mekhanizmy patologicheskoy boli [Dysregulation mechanisms of pathological pain]. In: Dysregulation Pathology. G.N. Kryzhanovskiy (eds). Moscow: Medicine, 2002: 616–623. (In Russ).
11. Dworkin R.H., Johnson R.W., Breuer J. et al. Recommendations for the management of herpes zoster. Clin. Infect. Dis. 2007; 44 (Supl 1): S1–26. PMID: 17143845 DOI: [10.1086/510206](https://doi.org/10.1086/510206).

Информация об авторах: Максимова Марина Юрьевна — докт. мед. наук; рук. 2-го неврологич. отделения ФГБНУ НЦН, проф. каф. нервных болезней стоматологич. факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. E-mail: ncnmaximova@mail.ru;
Пирадов М.А. — акад. РАН, директор ФГБНУ НЦН, зав. кафедрой нервных болезней стоматологич. факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова;
Синева Н.А. — доц. каф. нервных болезней стоматологич. факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Information about the authors: Marina Yu. Maksimova, D. Sci (Med.), Prof., Head of the 2nd Neurology Department, Research Center of Neurology, Russia, 125367, Moscow, Volokolamskoe sh., 80. E-mail: ncnmaximova@mail.ru;
Mikhail A. Piradov, D. Sci (Med.), Prof., Memb. of the Russian Academy of Sciences, Director of the Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Nina A. Sineva, PhD, Associate Professor, Division of Diseases of the Nervous System, Department of Dentistry, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Для цитирования: Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Синева Н.А. Болезненная невропатия тройничного нерва, обусловленная опоясывающим герпесом. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2017; 11(1): 62–67.

For citation: Piradov M.A., Maksimova M.Yu., Sineva N.A. [Trigeminal neuralgia associated with Herpes Zoster]. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2017; 11(1): 62–67. (In Russ.)

Атипичные клинические случаи церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ)

А.А. Мороз, Н.Ю. Абрамычева, Е.О. Иванова, Р.Н. Коновалов, С.Л. Тимербаева, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) — наследственное заболевание центральной нервной системы с передачей по аутосомно-доминантному типу, обусловленное мутациями гена NOTCH3. В классических случаях ЦАДАСИЛ проявляется головными болями, повторными нарушениями мозгового кровообращения и прогрессирующим когнитивным снижением. Важное диагностическое значение имеет церебральная магнитно-резонансная томография, выявляющая множественные лакунарные инфаркты в области базальных ядер, ствола мозга и мозжечка, очаговые изменения белого вещества и диффузные изменения по типу лейкоареоза. Изредка ЦАДАСИЛ может проявляться иными симптомами и протекать под маской необычных для данного заболевания фенотипов. Мы приводим два генетически подтвержденных случая ЦАДАСИЛ с атипичной клинической картиной, манифестировавших в виде тремора преимущественно мозжечкового либо эссенциального типа в сочетании с когнитивными и аффективными нарушениями. Обсуждаются основные принципы диагностики данного клинически полиморфного заболевания.

Ключевые слова: ЦАДАСИЛ, ген NOTCH3, клинические проявления, атипичные фенотипы, нейровизуализация, диагностика.

Atypical clinical cases of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)

Anna A. Moroz, Natalya Yu. Abramychева, Ekaterina O. Ivanova, Rodion N. Konovalov, Sofia L. Timerbaeva, Sergey N. Illarioshkin

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is a hereditary CNS disease with autosomal dominant inheritance caused by NOTCH3 gene mutations. In classic cases, CADASIL manifests with headaches, repeated cerebrovascular disorders, and progressive cognitive decline. Cerebral magnetic resonance imaging plays an important diagnostic role as it reveals multiple lacunar infarcts in the basal ganglia, brainstem, and cerebellum, as well as focal white matter lesions and diffuse leukoaraiosis changes. CADASIL can sometimes have other symptoms and be disguised as phenotypes atypical of this disease. We report two genetically confirmed cases of CADASIL with atypical clinical presentation that manifested with predominantly cerebellar or essential tremor combined with cognitive and affective disorders. The main principles of diagnosis of this disease characterized by clinical polymorphism are discussed.

Keywords: CADASIL, the NOTCH3 gene, clinical manifestations, atypical phenotypes, neuroimaging, diagnosis.

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) — наследственное заболевание центральной нервной системы (ЦНС) с передачей по аутосомно-доминантному типу, которое обусловлено повреждениями гена NOTCH3. Ген расположен на 19-й хромосоме в локусе 19p13 и содержит 33 экзона [1, 2]. На сегодняшний день описано более 200 мутаций NOTCH3, большинство из которых захватывает экзоны 2–23 [3–6]. В основе патогенеза заболевания лежит поражение артериол диаметром 100–400 мкм. В клетках гладкой мускулатуры мелких сосудов формируются специфические

гранулярные осmioфильные отложения, что приводит к нарушению сократимости сосудистой стенки [7].

Считается, что распространенность заболевания составляет около 2 : 100000 населения, в то время как распространенность носительства мутаций в гене NOTCH3 — 4 : 100000 населения [8]. Оба пола болеют с одинаковой частотой [3, 9, 10].

Средний возраст дебюта заболевания составляет 30–40 лет. В классических случаях синдром ЦАДАСИЛ проявляется повторными ишемическими инсультами или транзиторными ишемическими атаками [11–13]. Нарушения мозгового

кровообращения возникают, как правило, в отсутствие артериальной гипертонии и иных сосудистых факторов риска и редко проявляются грубым очаговым неврологическим дефицитом. Предвестниками инсультов и наиболее ранними клиническими симптомами болезни во многих случаях являются мигренозные головные боли. По мере прогрессирования заболевания постепенно развиваются деменция подкоркового типа, псевдобульбарный синдром, аффективные расстройства [11].

Для ЦАДАСИЛ описан ряд характерных нейровизуализационных феноменов, выявляемых при магнитно-резонансной томографии (МРТ). К ним относятся: множественные лакунарные инфаркты в области базальных ядер, ствола мозга и мозжечка; очаговые изменения белого вещества, наиболее часто встречающиеся в передних отделах височных долей и в области наружных капсул, но также определяемые перивентрикулярно и субкортикально; диффузные изменения белого вещества головного мозга по типу лейкоареоза. Считается, что чувствительность МРТ при постановке диагноза ЦАДАСИЛ достигает 90% [14, 15]. Тем не менее для постановки достоверного диагноза ЦАДАСИЛ необходимым является проведение биопсии кожи и выявление соответствующих ультраструктурных изменений сосудистой стенки либо проведение ДНК-тестирования и выявление мутаций в гене *NOTCH3* [6, 16].

Изредка ЦАДАСИЛ может проявляться атипичными симптомами и протекать под маской необычных для данного заболевания фенотипов, что приводит к диагностическим и терапевтическим ошибкам. Описаны единичные случаи ЦАДАСИЛ, в клинической картине которого на первый план выходили психические расстройства (преимущественно, биполярное расстройство) [17–20], мозжечковый и пирамидный синдромы [21, 22], судорожный синдром [23, 24], расстройства движений (паркинсонизм) [22, 25, 26]. Характерно, что при ЦАДАСИЛ какой-либо корреляции клинических проявлений заболевания с генотипом не выявлено. В настоящей статье мы приводим два клинических случая ЦАДАСИЛ с преобладанием в клинической картине расстройств движений.

Клинический случай 1

Пациентка Ш., 79 лет, обратилась в Научный центр неврологии с жалобами на дрожание рук, ног, головы, шаткость при ходьбе. Из анамнеза известно, что вышеуказанные симптомы беспокоят в течение последних полутора лет, до этого на протяжении 10 лет наблюдалось двустороннее снижение слуха. Неврологические симптомы носят прогрессирующий характер. Семейный анамнез неотягощен. Сопутствующие заболевания: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.

Неврологический статус. Пациентка контактна, ориентирована в месте и времени. Нарушение плавных следящих движений глаз. Снижение слуха на оба уха. Глотание, фонация не нарушены. Парезов нет, мышечный тонус не изменен. Глубокие рефлексы симметричные, в руках оживлены, в ногах снижены. Патологических знаков нет. Отмечаются титубация туловища и головы, постуральный крупноамплитудный тремор проксимальных отделов рук и ног, а также дрожание голоса. Координаторные пробы выполняет с выраженным интенционным тремором. В пробе Ромберга пошатывается. Походка атактическая, с элементами дисбазии. Тестирование когнитивных функций по шкале MoCA – 17/30.

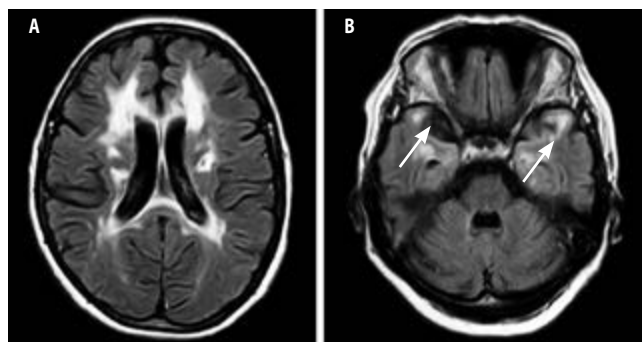


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки Ш., аксиальное изображение (T2-FLAIR). Выявляются гиперинтенсивные изменения глубоких отделов белого вещества обоих полушарий головного мозга (А) и полюсов височных долей (В, стрелки).

Fig. 1. T2-FLAIR brain MRI of female patient Sh. Hyperintense signal changes in the deep white matter structures in both cerebral hemispheres (A) and temporal poles (B, arrows) are revealed

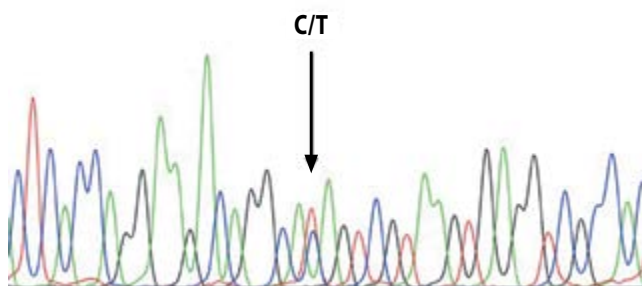


Рис. 2. Мутация R207C (619C>T) в гене *NOTCH3*, приводящая к замене аргинина на цистеин

Fig. 2. The R207C (619C>T) mutation in the *NOTCH3* gene resulting in an arginine to cysteine amino acid substitution

Результаты лабораторных и инструментальных методов обследования. Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: стеноз общей сонной артерии в области бифуркации справа 30–35%, внутренней сонной артерии справа 55–60%. МРТ головного мозга: множественные сливные очаги повышенного МР-сигнала в режимах T2-ВИ и FLAIR в белом веществе больших полушарий (субкортикально, в глубоких отделах белого вещества обоих полушарий большого мозга, включая перивентрикулярное белое вещество височных рогов боковых желудочков, а также в наружных капсулах) и стволе головного мозга (рис. 1). Учитывая характерные нейровизуализационные изменения, было решено провести генетический анализ. При выполнении ДНК-исследования в 4-м экзоне гена *NOTCH3* выявлена мутация R207C (619C>T, rs775267348), приводящая к патогенетически значимой замене аргинина на цистеин (рис. 2).

Клинический диагноз: ЦАДАСИЛ.

Клинический случай 2

Пациентка С., 47 лет. Обратилась в Научный центр неврологии с жалобами на дрожание в руках. Из анамнеза известно, что эпизодическое дрожание в руках беспокоит около 10 лет; наблюдалась у невролога с диагнозом «эссенциальный тремор», два года принимала диапазепам без какого-либо эффекта, в связи с чем препарат был отменен. В течение последнего года дрожание стало усиливаться, больше

слева, появилась шаткость при ходьбе. Семейный анамнез: отец перенес два острых нарушения мозгового кровообращения, умер в возрасте 78 лет. Соматически здорова.

Неврологический статус. Пациентка контактна, ориентирована в месте и времени. Критика к своему состоянию снижена, эйфорична. Черепные нервы — без патологии. Парезов нет. Мышечный тонус в левой руке несколько повышен по пластическому типу. Сухожильные рефлексы оживлены, D>S. Патологических знаков нет. Легкий постуральный тремор кистей рук, больше слева. Пальценовую пробу выполняет с интенционным тремором с двух сторон. В пробе Ромберга пошатывается. Походка с элементами атаксии. Чувствительность сохранна. Функции тазовых органов не нарушены. Тестирование когнитивных функций по шкале MoCA — 25/30.

Результаты лабораторных и инструментальных методов обследования. Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: стеноз области бифуркации общей сонной артерии слева до 20%. МРТ головного мозга: множественные сливные очаги повышенного МР-сигнала в режимах T2-ВИ и FLAIR в белом веществе головного мозга пара- и перивентрикулярно, в мозолистом теле, передних отделах обеих височных долей, наружных капсулах, мосту (рис. 3). Исходя из наличия специфических изменений вещества головного мозга, по данным МРТ (очаги в области височных долей, наружных капсул) и положительного семейного анамнеза, несмотря на атипичную клиническую картину, был заподозрен диагноз ЦАДАСИЛ и проведена ДНК-диагностика. Результат исследования показал нали-

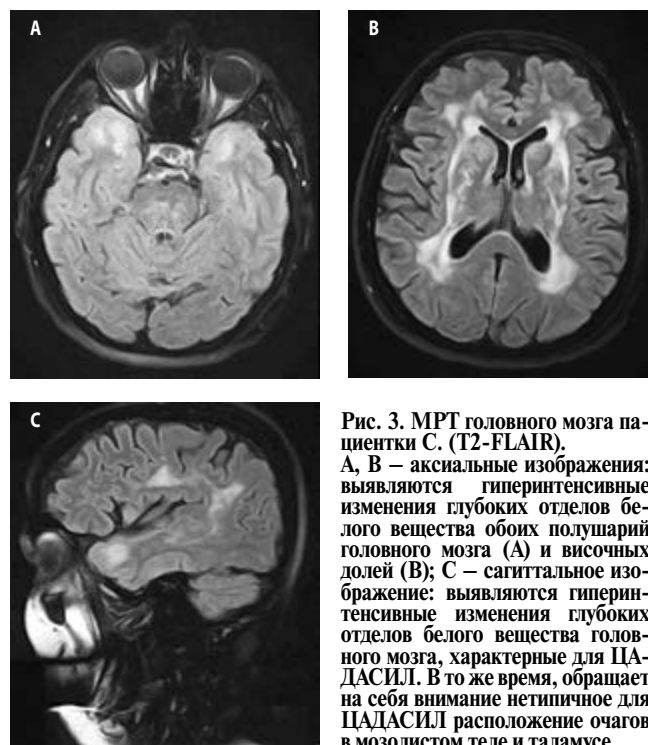


Fig. 3. T2-FLAIR brain MRI of female patient S., axial views. A, B — axial views: hyperintense signal changes in the deep white matter structures in both cerebral hemispheres (A) and temporal lobes (B) are revealed; C — sagittal view: hyperintense signal changes in the deep white matter structures typical of CADASIL are revealed. Meanwhile, the arrangement of foci in the corpus callosum and thalamus that is atypical of CADASIL stands out

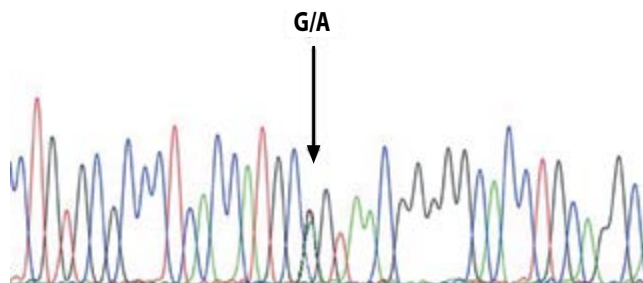


Рис. 4. Мутация C222Y (743G>A) в гене NOTCH3, приводящая к замене цистеина на тирозин

Fig. 4. The C222Y (743G>A) mutation in the NOTCH3 gene resulting in a cysteine to tyrosine amino acid substitution

чие мутации C222Y (743G>A) в 4-м экзоне гена NOTCH3, приводящей к патогенетической значимой замене цистеина на тирозин (рис. 4).

Обсуждение

ЦАДАСИЛ характеризуется чрезвычайно широким спектром клинических проявлений [6, 11, 12, 16]. В настоящей статье представлены клинические примеры атипичных фенотипов данного заболевания. Ядром клинической картины в обоих случаях был экстрапирамидный синдром. Спектр двигательных расстройств, ассоциированных с ЦАДАСИЛ, по данным литературы, представлен только теми или иными формами паркинсонизма [22, 26]. Ранее не было описано случаев заболевания, манифестировавших с тремора.

В первом случае характер тремора (постуральное дрожание проксимальных отделов конечностей) и наличие титубации туловища и головы в большей мере укладываются в рамки мозжечкового синдрома, не вполне характерного для ЦАДАСИЛ. Поздний возраст дебюта заболевания (77 лет) также не свойственен данному заболеванию. Тем не менее выраженное когнитивное снижение, характерная МР-картина позволили предположить возможность ЦАДАСИЛ и провести целенаправленное ДНК-исследование. Во втором случае течение заболевания напоминало эссенциальный тремор. Однако отсутствие эффекта от лечения, наличие таких симптомов, как шаткость при ходьбе, расстройства высших корковых функций в виде эйфоричности и снижения критики к своему состоянию, отягощенный семейный анамнез и данные нейровизуализации позволили предположить наличие у пациентки другого заболевания (ЦАДАСИЛ), что и было подтверждено генетически. В обоих случаях выявленные мутации затрагивали 4-й экзон гена NOTCH3 — наиболее часто поражаемую область гена, согласно литературным и нашим собственным данным [1, 3, 5].

Следует помнить, что, несмотря на наличие разнообразных фенотипов заболевания, пациентам с ЦАДАСИЛ свойственен ряд специфических характеристик, помогающих в постановке диагноза. Это, во-первых, аутосомно-доминантный тип наследования и отягощенный семейный анамнез по острым нарушениям мозгового кровообращения, мигренозным головным болям и деменции, а во-вторых, наличие среди всех наблюдаемых весьма характерных МРТ-изменений — симметричного поражения полюсов височных долей и наружных капсул.

С учетом атипичных фенотипов ЦАДАСИЛ, значительная часть которых, очевидно, остается недиагностированной, можно предположить, что распространенность заболевания выше, чем считалось ранее. Представленные в настоящей статье и других работах данные позволяют рекомендовать включение ЦАДАСИЛ в алгоритм дифференциально-диагностического поиска при обследовании

пациентов с экстрапирамидным синдромом неясного генеза. Для постановки правильного диагноза необходимо проводить тщательное нейровизуализационное исследование и генетический скрининг на наличие мутаций в гене *NOTCH3*.

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

Список литературы

- Joutel A., Corpechot C., Ducros A. et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature*. 1996; 383: 707–710. doi:10.1038/383707a0. PMID: 8878478.
- Tournier-Lasserre E., Iba-Zizen M.-T., Romero N. et al. Autosomal dominant syndrome with stroke like episodes and leukoencephalopathy. *Stroke*. 1991; 22: 1297–1302. doi: 10.1161/01.STR.22.10.1297. PMID: 1926242.
- Choi J. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: a genetic cause of cerebral small vessel disease. *J. Clin. Neurol.* 2010; 6: 1–9. doi: 10.3988/jcn.2010.6.1.1. PMID: 20386637.
- Dong Y., Hassan A., Zhang Z. et al. Yield of screening for CADASIL mutations in lacunar stroke and leukoaraiosis. *Stroke*. 2003; 34: 203–205. doi: 10.1161/01.STR.0000048162.16852.88. PMID: 12511775.
- Abramychina N., Stepanova M., Kalashnikova L. et al. New mutations in the Notch3 gene in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *J. Neurol. Sci.* 2015; 349: 196–201. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.01.018. PMID: 25623805.
- Troiano M., Paolicelli D. The differential diagnosis of multiple sclerosis: classification and clinical features of relapsing and progressive neurological syndromes. *Neurol. Sci.* 2001; 22: 98–102. doi: http://dx.doi.org/10.1007/s100720100044. PMID: 11794488.
- Kalaria R., Viitanen M., Kalimo H. The pathogenesis of CADASIL: an update. *J. Neurol. Sci.* 2004; 226: 35–39. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2004.09.008. PMID: 15537516.
- Razvi S., Davidson R., Bone I. et al. The prevalence of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) in the west of Scotland. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005; 76: 739–741. doi:10.1136/jnnp.2004.051847. PMID: 15834040.
- Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А., Шадрин М.И. и др. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ): первое описание российской семьи с идентифицированной мутацией в гене *NOTCH3*. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008; 2(2): 45–50.
- Gunda B., Herve D., Godin O. et al. Effects of gender on the phenotype of CADASIL. *Stroke*. 2012; 43: 137–141. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.631028. PMID: 22033996.
- Иллариошкин С.Н. Генетика сосудистых заболеваний мозга. В кн.: Суслина З.А. (ред.) *Очерки ангионеврологии*. М.: Атмосфера, 2005: 327–345.
- Chabriat H., Joutel A., Vahedi K. et al. CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy): clinical features and neuroimaging. *Bull. Acad. Natl. Med.* 2000; 184: 1523–1531. PMID: 11261256.
- Kim Y., Choi E.J., Choi C.G. et al. Characteristics of CADASIL in Korea: a novel cysteine-sparing Notch3 mutation. *Neurology* 2006; 66: 1511–1516 DOI: 10.1212/01.wnl.0000216259.99811.50. PMID: 16717210.
- Yousry T., Seelos K., Mayer M. et al. Characteristic MR lesion pattern and correlation of T1 and T2 lesion volume with neurologic and neuropsychological findings in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1999; 20: 91–100. PMID: 9974062.
- Liem M., Lesnik-Oberstien S., Haan J. et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: progression of MRI abnormalities in prospective 7-year follow-up study. *Radiology*. 2008; 249: 964–971. doi: http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2492080357. PMID: 18840792.
- Davous P. CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria. *Eur. J. Neurol.* 1998; 5: 219–223. doi: 10.1046/j.1468-1331.1998.530219.x. PMID: 10210836.
- Park S., Park B., Kyung Koh M., Ho Joo Y. Case report: bipolar disorder as the first manifestation of CADASIL. *BMC Psychiatry*. 2014; 14: 175. doi: 10.1186/1471-244X-14-175. PMID: 24929957.
- Valenti R., Pescini F., Antonini S. Major depression and bipolar disorders in CADASIL: a study using the DSM-IV semi-structured interview. *Acta Neurol Scand.* 2011; 124: 390–395. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01512.x. PMID: 21428968.
- Chabriat H., Bousser M.-G. Neuropsychiatric manifestations in CADASIL. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2007; 9: 199–208. PMID: 17726918.

References

- Joutel A., Corpechot C., Ducros A. et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature*. 1996; 383: 707–710. doi:10.1038/383707a0. PMID: 8878478.
- Tournier-Lasserre E., Iba-Zizen M.-T., Romero N. et al. Autosomal dominant syndrome with stroke like episodes and leukoencephalopathy. *Stroke*. 1991; 22: 1297–1302. doi: 10.1161/01.STR.22.10.1297. PMID: 1926242.
- Choi J. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: a genetic cause of cerebral small vessel disease. *J. Clin. Neurol.* 2010; 6: 1–9. doi: 10.3988/jcn.2010.6.1.1. PMID: 20386637.
- Dong Y., Hassan A., Zhang Z. et al. Yield of screening for CADASIL mutations in lacunar stroke and leukoaraiosis. *Stroke*. 2003; 34: 203–205. doi: 10.1161/01.STR.0000048162.16852.88. PMID: 12511775.
- Abramychina N., Stepanova M., Kalashnikova L. et al. New mutations in the Notch3 gene in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *J. Neurol. Sci.* 2015; 349: 196–201. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.01.018. PMID: 25623805.
- Troiano M., Paolicelli D. The differential diagnosis of multiple sclerosis: classification and clinical features of relapsing and progressive neurological syndromes. *Neurol. Sci.* 2001; 22: 98–102. doi: http://dx.doi.org/10.1007/s100720100044. PMID: 11794488.
- Kalaria R., Viitanen M., Kalimo H. The pathogenesis of CADASIL: an update. *J. Neurol. Sci.* 2004; 226: 35–39. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2004.09.008. PMID: 15537516.
- Razvi S., Davidson R., Bone I. et al. The prevalence of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) in the west of Scotland. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005; 76: 739–741. doi:10.1136/jnnp.2004.051847. PMID: 15834040.
- Illarioshkin S.N., Slominsky P.A., Shadrina M.I. et al. [Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL): the first description of Russian pedigree with *NOTCH3* identified mutation]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2008; 2(2): 45–50.
- Gunda B., Herve D., Godin O. et al. Effects of gender on the phenotype of CADASIL. *Stroke*. 2012; 43: 137–141. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.631028. PMID: 22033996.
- Illarioshkin S.N. [Genetics of cerebrovascular diseases]. In: Ocherki angionevrologii [Essays on angioneurology], Suslina Z.A. (Ed.). Moscow; 2005. Atmosfera: 327–345.
- Chabriat H., Joutel A., Vahedi K. et al. CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy): clinical features and neuroimaging. *Bull. Acad. Natl. Med.* 2000; 184: 1523–1531. PMID: 11261256.
- Kim Y., Choi E.J., Choi C.G. et al. Characteristics of CADASIL in Korea: a novel cysteine-sparing Notch3 mutation. *Neurology* 2006; 66: 1511–1516 DOI: 10.1212/01.wnl.0000216259.99811.50. PMID: 16717210.
- Yousry T., Seelos K., Mayer M. et al. Characteristic MR lesion pattern and correlation of T1 and T2 lesion volume with neurologic and neuropsychological findings in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1999; 20: 91–100. PMID: 9974062.
- Liem M., Lesnik-Oberstien S., Haan J. et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: progression of MRI abnormalities in prospective 7-year follow-up study. *Radiology*. 2008; 249: 964–971. doi: http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2492080357. PMID: 18840792.
- Davous P. CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria. *Eur. J. Neurol.* 1998; 5: 219–223. doi: 10.1046/j.1468-1331.1998.530219.x. PMID: 10210836.
- Park S., Park B., Kyung Koh M., Ho Joo Y. Case report: bipolar disorder as the first manifestation of CADASIL. *BMC Psychiatry*. 2014; 14: 175. doi: 10.1186/1471-244X-14-175. PMID: 24929957.
- Valenti R., Pescini F., Antonini S. Major depression and bipolar disorders in CADASIL: a study using the DSM-IV semi-structured interview. *Acta Neurol Scand.* 2011; 124: 390–395. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01512.x. PMID: 21428968.
- Chabriat H., Bousser M.-G. Neuropsychiatric manifestations in CADASIL. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2007; 9: 199–208. PMID: 17726918.

20. Kesebir S., Koca E.K., Kilicaslan E.E. CADASIL syndrome presenting with bipolar disorder. *JMOOD*. 2012; 2: 115–118 (in Turkish). doi:10.5455/jmood.20120412113716.
21. Vedeler C., Bindoff L. A family with atypical CADASIL. *J. Neurol.* 2011; 258: 1888–1889. doi:10.1007/s00415-011-6023-z. PMID: 21465151.
22. Yoon W.T., Lee P.H. Unusual manifestation of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) mimicking multiple system atrophy (MSA). *Mov. Disord.* 2014: Abstracts of the 18th International Congress of Parkinson's disease and movement disorders. Stockholm, June 8–12, 2014.
23. Malandrini A., Carrera P., Ciacci G. Unusual clinical features and early brain MRI lesions in a family with cerebral autosomal dominant arteriopathy. *Neurology*. 1997; 48: 1200–1203. PMID: 9153443.
24. Velizarova R., Mourand I., Serafini A. et al. Focal epilepsy as first symptom in CADASIL. *Seizure*. 2011; 20: 502–504. doi: 10.1016/j.seizure.2011.02.006. PMID: 21414809.
25. Ragno M., Berbellini A., Cacchio G. Parkinsonism is a late, not rare, feature of CADASIL. A study on Italian patients carrying the R1006C mutation. *Stroke*. 2013; 44: 1147–1149. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000458. PMID: 23412372.
26. Song S.K., Lee J.S., Choi J.C., Kang J.H. Various phenotypes of parkinsonism in patients with CADASIL. *Mov. Disord.* 2012: Abstracts of the 16th International Congress of Parkinson's disease and movement disorders. Dublin, June 17–21, 2012.
20. Kesebir S., Koca E.K., Kilicaslan E.E. CADASIL syndrome presenting with bipolar disorder. *JMOOD*. 2012; 2: 115–118 (in Turkish). doi:10.5455/jmood.20120412113716.
21. Vedeler C., Bindoff L. A family with atypical CADASIL. *J. Neurol.* 2011; 258: 1888–1889. doi:10.1007/s00415-011-6023-z. PMID: 21465151.
22. Yoon W.T., Lee P.H. Unusual manifestation of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) mimicking multiple system atrophy (MSA). *Mov. Disord.* 2014: Abstracts of the 18th International Congress of Parkinson's disease and movement disorders. Stockholm, June 8–12, 2014.
23. Malandrini A., Carrera P., Ciacci G. Unusual clinical features and early brain MRI lesions in a family with cerebral autosomal dominant arteriopathy. *Neurology*. 1997; 48: 1200–1203. PMID: 9153443.
24. Velizarova R., Mourand I., Serafini A. et al. Focal epilepsy as first symptom in CADASIL. *Seizure*. 2011; 20: 502–504. doi: 10.1016/j.seizure.2011.02.006. PMID: 21414809.
25. Ragno M., Berbellini A., Cacchio G. Parkinsonism is a late, not rare, feature of CADASIL. A study on Italian patients carrying the R1006C mutation. *Stroke*. 2013; 44: 1147–1149. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000458. PMID: 23412372.
26. Song S.K., Lee J.S., Choi J.C., Kang J.H. Various phenotypes of parkinsonism in patients with CADASIL. *Mov. Disord.* 2012: Abstracts of the 16th International Congress of Parkinson's disease and movement disorders. Dublin, June 17–21, 2012.

Информация об авторах: Мороз Анна Андреевна — асп. 5-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-21-03, факс: (495) 490-22-10; e-mail: moroz_anna@yahoo.co.uk;
Абрамычева Н.Ю. — ст. науч. сотр., зав. ДНК-лаборатории 5-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН;
Иванова Е.О. — науч. сотр. 5-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН;
Коновалов Р.Н. — ст. науч. сотр. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН;
Тимербаева С.Н. — зав. 5-м неврол. отд. ФГБНУ НЦН;
Иллариошкин С.Н. — член-корр. РАН, зам. директора по научной работе, рук. Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН.

Information about the authors: Anna A. Moroz, PhD Student, Research Center of Neurology, Russia, 125367, Moscow, Volokolamskoe sh., 80. Tel.: +7 (495) 490-21-03. E-mail: moroz_anna@yahoo.co.uk;
Natalya Yu. Abramychева, PhD, Senior Fellow, Head of Laboratory, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Ekaterina O. Ivanova, Resercher, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Rodion N. Konovalov, Senior Fellow, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Sofia L. Timerbaeva, Head of Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Sergey N. Illarioshkin, D. Sci (Med.), Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

Для цитирования: Мороз А.А., Абрамычева Н.Ю., Иванова Е.О. и др. Атипичные клинические случаи церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017; 11(1): 68–72.

For citation: Moroz A.A., Abramychева N.Yu., Ivanova E.O. et al. [Atypical clinical cases of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017; 11(1): 68–72. (In Russ.)

Невропатия тонких волокон

Н.А. Супонева¹, Н.В. Белова¹, Н.И. Зайцева², Д.Г. Юсупова¹, Д.Ю. Лагода¹, О.С. Корепина¹, М.А. Пирадов¹

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

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

Невропатия тонких волокон (НТВ), несмотря на тридцатилетнюю историю изучения, остается одним из самых загадочных заболеваний, которые с трудом поддаются диагностике и лечению. Распространенность НТВ составляет 52,95 на 100 000 населения, наиболее частой причиной ее развития считается сахарный диабет. В результате повреждения тонких миелинизированных Аδ- и немиелинизированных С-волокон формируются хронический невропатический болевой синдром, расстройства температурной чувствительности, вегетативные нарушения. Заболевание в основном развивается по «восходящему типу», распространяясь со стоп на проксимальные отделы и руки, тип поражения нервов — первично аксональный. Несмотря на то, что НТВ считается одной из самых «доброкачественных» невропатий, т.к. не вовлекает крупные чувствительные и двигательные волокна, качество жизни пациентов заметно снижается.

Ключевые слова: невропатия тонких волокон (НТВ), дистальная невропатия, проксимальная невропатия, каналопатия, биопсия кожи, количественное чувствительное тестирование (КЧТ), количественное тестирование судомоторного аксон-рефлекса (КСАР).

Small fiber neuropathy

Natalya A. Suponeva¹, Natalya V. Belova¹, Natalya I. Zaitseva², Dzhamilya G. Yusupova¹, Dmitriy Yu. Lagoda¹, Olga S. Korepina¹, Mikhail A. Piradov¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Despite the fact that small fiber neuropathy (SFN) has already been studied for 30 years, it remains one of the most mysterious diseases that are extremely difficult to diagnose and cure. The prevalence of SFN is 52.95 per 100,000 population; diabetes mellitus is considered to be the most frequent cause of this disease. Chronic neuropathic pain syndrome, temperature sensation abnormalities, and vegetative disorders develop as a result of damage to fine myelinated A- and unmyelinated C fibers. The disease mainly spreads in the upward direction: from feet to the proximal body parts and arms; primary axonal damage takes place. Although SFN is believed to be one of the most “benign” neuropathy types as it does not affect the large sensory and motor fibers, it significantly decreases patients’ quality of life.

Keywords: small fiber neuropathy (SFN), peripheral neuropathy, channelopathy, skin biopsy, quantitative sensory testing (QST), quantitative sudomotor axon reflex test (QSART).

Введение

Периферические нервы состоят из тонких и крупных волокон [1]. Тонкие миелинизированные (Аδ) и немиелинизированные (С) нервные волокна составляют 80% периферической нервной системы и отвечают за температурную и болевую чувствительность, а также за вегетативную функцию. Являясь более хрупкими, они быстрее и чаще вовлекаются в патологический процесс, что приводит к их дисфункции или утрате с развитием невропатии тонких волокон (НТВ) [2–5]. Единственное эпидемиологическое исследование НТВ было проведено в Нидерландах в 2013 г. [6, 7]. Заболеваемость составила 11,73 случаев (15,6 у мужчин/8,2 у женщин) на 100 000 населения в год; при этом в группе риска оказались лица в возрасте >65 лет, а распространенность — 52,95 случаев (60,9 у мужчин/45,4 у женщин) на 100 000 населения.

Этиология НТВ разнообразна. Описаны заболевания с изолированной НТВ: генетические формы каналопатий, острые сенсорные невропатии, синдром Гийена-Барре (СГБ) с поражением НТВ и идиопатическая НТВ [8, 9]. Остальные формы НТВ обычно ассоциированы с другими заболеваниями и являются вторичными. Примерно у 50% пациентов с НТВ выявляется диабетическая невропатия или нарушение толерантности к глюкозе, многие страдают

ожирением [10–12]. Среди этиологических факторов также рассматриваются: хроническая почечная недостаточность [13], аутоиммунные заболевания щитовидной железы [9], гиперхолестеринемия [14, 15]; инфекции (гепатит С, ВИЧ или СПИД [16–18], болезнь Шагаса); аутоиммунные заболевания (синдром Шегрена, системная красная волчанка, изолированный васкулит периферической нервной системы и болезнь Рейно); паранеопластические синдромы; воздействия токсинов: алкоголизм, длительное применение метронидазола, статинов, ингибиторов фактора некроза опухоли, отравление таллием; наследственные заболевания: болезнь Фабри, амилоидоз, наследственные сенсорные невропатии; фибромиалгия [4, 19, 20], болезнь Паркинсона [21–23] и т.д.

Патогенез НТВ недостаточно изучен: главная роль отводится мутациям потенциал-зависимых натриевых каналов, отвечающих за проведение и формирование потенциалов действия в ноцицептивной системе [24].

Клинически НТВ проявляется двумя основными паттернами: дистальным (наиболее распространен) и проксимальным. При дистальной невропатии заболевание прогрессирует по «восходящему» типу, начиная с кончиков пальцев ног, с последующим вовлечением более проксимальных отделов. Проксимальная невропатия характеризуется мо-

заичным распределением сенсорных симптомов и жалоб, вовлекая лицо, верхние конечности или туловище. Она наиболее распространена среди женщин, дебютирует в более раннем возрасте и по сравнению с дистальной невропатией чаще ассоциируется с аутоиммунными заболеваниями. Соотношение проксимальной и дистальной НТВ колеблется от 1:4 до 1:3, т.к. проксимальная НТВ часто ошибочно диагностируется как функциональное расстройство [25].

НТВ проявляется чувствительными и болевыми синдромами. При осмотре особое внимание обращают на себя аллодиния, гиперестезия, нарушение температурной (повышение/снижение) и болевой чувствительности, локализация которых зависит от паттерна НТВ. Важным диагностическим маркером является феномен «взвинчивания» — нарастание болевого синдрома в ответ на повторную электростимуляцию. Мышечная сила и сухожильные рефлексы сохранены, как и чувство прикосновения, проприоцепции и вибрации.

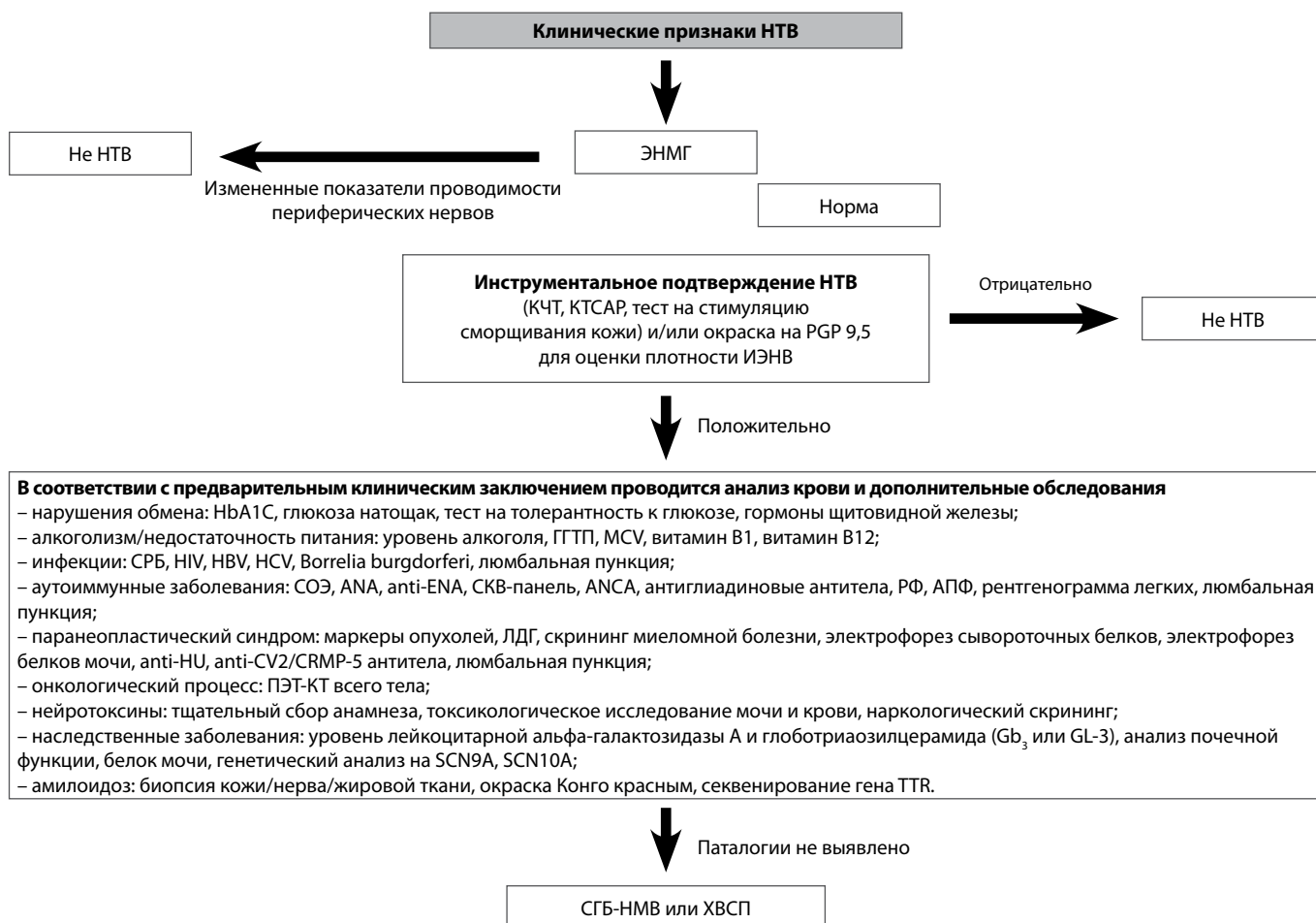
Вегетативные нарушения также встречаются при НТВ и проявляются в виде ортостатической гипотензии, повышенного или сниженного потоотделения, желудочно-

кишечных расстройств (запор/диарея), нарушений мочеиспускания (учащенное мочеиспускание, неполное опорожнение мочевого пузыря), сексуальной дисфункции. Но в настоящее время частота вегетативных расстройств в структуре симптомокомплекса НТВ неизвестна.

В 2015 г. в журнале *Neurology* были опубликованы **алгоритмы диагностики НТВ** (схема 1) [8]. У пациентов с подозрением на НТВ в первую очередь необходимо исключить вовлечение крупных волокон, по данным ЭНМГ. При подозрении на аутоиммунные, воспалительные или паранеопластические процессы необходимо провести исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Кроме этого, для исключения паранеопластического синдрома проводится КТ всего тела или ПЭТ-КТ. При подозрении на амилоидоз тщательно собирают семейный анамнез, проводят биопсию тканей клинически пораженных органов с окраской Конго красным, генетический анализ для подтверждения каналопатии.

Существует большое количество различных диагностических методов выявления и подтверждения НТВ. Золотым стандартом считается биопсия кожи с оценкой плотности

Схема 1. Алгоритм диагностики НТВ [8]



НТВ – невропатия тонких волокон; ЭНМГ – электронейромиография; HbA1C – гликированный гемоглобин; ГГТП – гамма-глутамилтрансферидаза; MCV – средняя величина объема эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок, HIV – ВИЧ, HBV – гепатит В, HCV – гепатит С; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ANA – антиядерные антитела; anti-ENA – антитела к экстрагируемому ядерным антигенам, СКВ – системная красная волчанка, ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела, РФ – ревматоидный фактор, АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, ЛДГ – лактат-дегидрогеназа, РРР 9,5 – белковый продукт гена 9,5 или убиквитин С-терминальная гидролаза 1; анти-Hu – антитела к ядру нейрона I типа; anti-CV2/CRMP-5 антитела – антитела к белку – медиатору коллапсина ответа 5; плотность ИЭНВ – плотность внутриэпидермальных нервных волокон, КЧТ – количественное чувствительное тестирование, КТСП – количественное тестирование судомоторного аксон-рефлекса, ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография, СГБ – синдром Гийена-Барре, ХВСП – хроническая воспалительная сенсорная полиневропатия.

интраэпидермальных нервных волокон (ИЭНВ) [5, 26, 27]. **Диагностика НТВ** основана на проведении иммуно-гистохимического исследования с антителом к аксональному маркеру PGP 9,5 (белковый продукт гена 9,5 или убиквитин С-терминальная гидролаза 1). При световой микроскопии подсчитывают количество волокон в эпидермисе и оценивают плотность ИЭНВ в соответствии с нормой [28, 29]. Чувствительность метода, по разным источникам, составляет 81–88% [24, 30, 31]. Существует еще один диагностический тест, продемонстрировавший чувствительность >80% и специфичность >70% при НТВ: стимуляция сморщивания кожи при погружении пальцев в воду или нанесении на дистальные фаланги эвтектической смеси местных анестетиков. Механизм сморщивания кожи представляет собой вазоконстрикцию, регулируемую симпатическими нервными волокнами. При НТВ сморщивание минимально или отсутствует. Простота и безопасность этого метода позволяет применять его у постели больного, а также у детей, однако метод субъективен и требует дальнейшего усовершенствования [32–34].

Особое внимание уделяют количественному чувствительному тестированию (КЧТ) [35, 36]. У пациентов с НТВ является патологическое повышение порогов холодовой и тепловой температурной чувствительности. Воспроизводимость КЧТ зависит от нескольких факторов: методики обследования, исходной температуры тела, характеристики стимула, локализации и количества исследуемых областей, длительности интервалов между обследованиями, квалификации исследователя, выполнения пациентом инструкций (когнитивные нарушения, языковой барьер, нарушение концентрации). Кроме того, КЧТ не помогает дифференциальному диагнозу между периферическим и центральным нарушением температурной чувствительности. Несмотря на то, что КЧТ является эффективным методом диагностики НТВ, не рекомендуется полагаться только на его результаты [37].

Альтернативным диагностическим инструментом, предоставляющим количественную валидированную оценку функции тонких волокон, является количественное тестирование судомоторного аксон-рефлекса (КСАР) [38]. Метод заключается в локальной стимуляции ацетилхолином постганглионарных судомоторных немиелинизированных волокон на нескольких участках кожи: предплечье, стопе, проксимальном или дистальном отделах голени. Объем выделенного пота рассчитывается судометром и сравнивается с нормативными показателями. Чувствительность КСАР в диагностике НТВ составляет 80%. Было показано, что надежность повторного КСАР невысока, с большой стандартной ошибкой измерения, поэтому применение КСАР в долгосрочных и интервенционных исследованиях ограничено.

К более новым, но еще неизученным нейрофизиологическим методам диагностики НТВ можно отнести микронейрографию, Sudoscan (неинвазивный тест для пациентов с диабетической НТВ), конфокальную микроскопию роговицы, теплоконтактные вызванные потенциалы [39], лазер-вызванные потенциалы, лазер-Допплер флоуметрию. Не так давно было предложено использовать УЗИ периферических нервов [40] для выявления увеличения площади поперечного сечения икроножного нерва, однако пока метод не зарекомендовал себя в диагностике НТВ.

В 2009 М. Bakkers с соавт. разработали опросник Small fiber neuropathy Symptom Inventory Questionnaire (SFN-SIQ),

который на сегодняшний день является единственным валидированным инструментом оценки тяжести НТВ. Он включает 12 вопросов для оценки различных аспектов чувствительных и вегетативных нарушений (0 – нет симптомов, 12 – максимальное число симптомов). Недавно той же группой ученых разработана шкала из 32 пунктов SFN-specific Rasch-built Overall Disability Scale (SFN-RODS), показавшая приемлемую надежность и валидность. Обе шкалы могут быть использованы в дальнейших клинических исследованиях НТВ [41].

Существуют прочие шкалы, например, Utah Early Neuropathy Scale (UENS) – единственная шкала оценки тяжести и пространственного распределения расстройств болевой чувствительности в ногах, в меньшей степени она оценивает мышечную слабость. UENS продемонстрировала высокую межэкспертную надежность, чувствительность и специфичность, а также близкую корреляцию с остальными дополнительными методами диагностики НТВ при повторных обследованиях через 1 год [42].

М. Bakkers с соавт. также показали отрицательное влияние НТВ на качество жизни, физическое и психическое здоровье пациентов [43]. Наиболее важными прогностическими критериями НТВ оказалась интенсивность боли по ВАШ, измененное потоотделение, сухость во рту и возраст.

В 2008 г. были сформулированы **диагностические критерии НТВ** [30], которые требуют наличия как минимум двух из следующих пунктов: 1) клинические признаки повреждения тонких волокон (нарушение болевой и температурной чувствительности или наличие аллодинии и/или гипералгезии) в соответствии с паттерном НТВ (проксимальный/дистальный); 2) патологическое изменение порога тепловой и/или холодовой чувствительности на стопах по данным КЧТ; 3) сниженная плотность ИЭНВ в дистальных отделах ног. Также определены критерии исключения НТВ: 1) наличие повреждения крупных волокон (потеря чувства прикосновения и/или вибрации и/или проприоцепции и/или отсутствие сухожильных рефлексов); 2) повреждение двигательных волокон (гипотрофия мышц/слабость); 3) нарушения проводящей функции периферических нервов по данным электронейромиографии (ЭНМГ). Вышеупомянутые критерии были пересмотрены в 2009 г. [44], и в настоящее время НТВ подразделяют на возможную, вероятную и достоверную. Возможная НТВ характеризуется дистальной невропатией и клинической дисфункцией тонких волокон; вероятная НТВ – то же, что и возможная, при нормальных показателях электропроводимости по икроножному нерву; достоверная НТВ – то же, что и вероятная, с низкой плотностью ИЭНВ на лодыжке и/или патологическими значениями порогов температурной чувствительности на стопе по данным КЧТ.

Лечение направлено, прежде всего, на купирование невропатического болевого синдрома и адекватную терапию основного заболевания. На сегодняшний день в литературе нет опубликованных исследований эффективности различных методов лечения невропатической боли при идиопатической НТВ. Препаратами первой линии считаются трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина-норадренина и антиконвульсанты (прегабалин и габапентин) [45]. К препаратам второй линии относят опиоиды и трамадол [46–50]. Недавно для лечения хронической боли при диабетической невропатии был одобрен тапентадол (комбинированный агонист

μ-опиоидных рецепторов и ингибитор обратного захвата норэпинеффрина), который может оказаться перспективным препаратом и для лечения болевого синдрома и при НТВ [51,52].

Большое внимание уделяется терапии НТВ при аутоиммунных состояниях. В нескольких работах была показана эффективность внутривенного иммуноглобулина (IVIg) [9, 53–57] и кортикостероидов [9, 53, 58] в лечении хронической боли у пациентов с НТВ на фоне аутоиммунных заболеваний (саркоидоз, синдром Шегрена, целиакия, СГБ). Более того, описано уменьшение хронической рефрактерной боли после терапии IVIg [59], что может подтверждать роль иммунологических механизмов в развитии и купировании болевого синдрома даже при отсутствии у пациента димимунных заболеваний [60]. Иммуномодулирующее лечение также продемонстрировало отличные результаты при НТВ у детей [19].

В литературе не представлено информации о долгосрочных исследованиях исхода у пациентов с НТВ, в особенности с отсылкой на лечение. По данным A. Chan и соавт., пациенты с идиопатической НТВ чувствитель-

ны к пульс-терапии стероидами и IVIg в течение 10 лет и более.

Заключение

НТВ – распространенная форма аксональной невропатии, часто неясной этиологии. На сегодняшний день разработано достаточное количество методов выявления и подтверждения НТВ с высокой чувствительностью и специфичностью, продолжают появляться все новые инструменты диагностики. Показана эффективность симптоматической и патогенетической терапии, однако исследований, посвященных лечению болевого синдрома исключительно при НТВ, не представлено. Так как НТВ приводит к значимому физическому дефициту и психоэмоциональному стрессу, данное заболевание требует индивидуального подхода к каждому пациенту и разработки эффективных методов реабилитации. Необходимы дальнейшие исследования для изучения патофизиологии, исходов и прогноза у пациентов с НТВ, а также для создания новых методов лечения.

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

Список литературы

1. Vinik A., Ullal J., Parson H.K., Casellini C.M. Diabetic neuropathies: clinical manifestations and current treatment options. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006; 2: 269–81. DOI:10.1038/ncpendmet0142. PMID:16932298.
2. Loseth S., Stalberg E., Jorde R., Mellgren S.I. Early diabetic neuropathy: thermal thresholds and intraepidermal nerve fibre density in patients with normal nerve conduction studies. *J Neurol.* 2008; 255: 1197–202. DOI:10.1007/s00415-008-0872-0. PMID:18574618.
3. Malik R.A., Vêves A., Tesfaye S. et al. Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011; 27: 678–84. DOI: 10.1002/dmrr.1222. PMID: 21695760.
4. Serra J., Collado A., Sola R. et al. Hyperexcitable C nociceptors in fibromyalgia. *Ann Neurol.* 2014; 75: 196–208. DOI: 10.1002/ana.24065. PMID: 24243538.
5. Van Acker N., Rage M., Slyudts E. et al. Automated PGP9.5 immunofluorescence staining: a valuable tool in the assessment of small fiber neuropathy? *BMC Res Notes.* 2016; 9: 280. DOI: 10.1186/s13104-016-2085-4. PMID: 27215701.
6. Dyck P.J. Incidence and prevalence of small-fiber neuropathy: A survey in the Netherlands. *Neurology.* 2014; 82: 1385. DOI: 10.1212/01.wnl.0000446502.87636.91. PMID: 24733860.
7. Peters M.J., Bakkers M., Merckies I.S. et al. Incidence and prevalence of small-fiber neuropathy: a survey in the Netherlands. *Neurology.* 2013; 81: 1356–1360. DOI:10.1212/WNL.0b013e3182a8236e. PMID: 23997150.
8. Chan A., Wilder-Smith E. Clinical reasoning: burning hands and feet. *Neurology.* 2015; 84: e146–152. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001559. PMID: 25964484.
9. Oh S.J., LaGanke C., Claussen G.C. Sensory Guillain-Barre syndrome. *Neurology.* 2001; 56: 82–86. PMID: 11148240.
10. Супонева Н.А., Павлов Э.В. Диагностика и базовая терапия хронических полиневропатий. *Врач.* 2009; 9: 43–44.
11. Smith A.G., Singleton J.R. Impaired glucose tolerance and neuropathy. *Neurologist.* 2008; 14 (1): 23–29. DOI: 10.1097/NRL.0b013e31815a3956. PMID: 18195653.
12. Smith A.G. Impaired glucose tolerance and metabolic syndrome in idiopathic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2012; 17(suppl 2): 15–21. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2012.00390.x. PMID: 22548618.
13. Chao C.C., Wu V.C., Tan C.H. et al. Skin denervation and its clinical significance in late-stage chronic kidney disease. *Archives of Neurology.* 2011; 68: 200–206. DOI: 10.1001/archneurol.2010.372. PMID: 21320986.
14. McManis P.G., Windebank A.J., Kiziltan M. Neuropathy associated with hyperlipidemia. *Neurology.* 1994; 44: 2185–2186. PMID: 7969981.
15. Vas P.R., Sharma S., Rayman G. LDI flare small fiber function in normal glucose tolerant subjects with and without hypertriglyceridemia. *Muscle Nerve.* 2015; 52: 113–119. DOI: 10.1002/mus.24504. PMID: 25363244.
16. Boger M.S., Hulgán T., Haas D.W. et al. Measures of small-fiber neuropathy in HIV infection. *Autonomic Neuroscience.* 2012; 169: 56–61. DOI: 10.1016/j.autneu.2012.04.001. PMID: 22542355.
17. Herrmann D.N., McDermott M.P., Sowden J.E. et al. Is skin biopsy a predictor of transition to symptomatic HIV neuropathy? A longitudinal study. *Neu-*

References

1. Vinik A., Ullal J., Parson H.K., Casellini C.M. Diabetic neuropathies: clinical manifestations and current treatment options. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006; 2: 269–81. DOI:10.1038/ncpendmet0142. PMID:16932298.
2. Loseth S., Stalberg E., Jorde R., Mellgren S.I. Early diabetic neuropathy: thermal thresholds and intraepidermal nerve fibre density in patients with normal nerve conduction studies. *J Neurol.* 2008; 255: 1197–202. DOI:10.1007/s00415-008-0872-0. PMID:18574618.
3. Malik R.A., Vêves A., Tesfaye S. et al. Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011; 27: 678–84. DOI: 10.1002/dmrr.1222. PMID: 21695760.
4. Serra J., Collado A., Sola R. et al. Hyperexcitable C nociceptors in fibromyalgia. *Ann Neurol.* 2014; 75: 196–208. DOI: 10.1002/ana.24065. PMID: 24243538.
5. Van Acker N., Rage M., Slyudts E. et al. Automated PGP9.5 immunofluorescence staining: a valuable tool in the assessment of small fiber neuropathy? *BMC Res Notes.* 2016; 9: 280. DOI: 10.1186/s13104-016-2085-4. PMID: 27215701.
6. Dyck P.J. Incidence and prevalence of small-fiber neuropathy: A survey in the Netherlands. *Neurology.* 2014; 82: 1385. DOI: 10.1212/01.wnl.0000446502.87636.91. PMID: 24733860.
7. Peters M.J., Bakkers M., Merckies I.S. et al. Incidence and prevalence of small-fiber neuropathy: a survey in the Netherlands. *Neurology.* 2013; 81: 1356–1360. DOI:10.1212/WNL.0b013e3182a8236e. PMID: 23997150.
8. Chan A., Wilder-Smith E. Clinical reasoning: burning hands and feet. *Neurology.* 2015; 84: e146–152. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001559. PMID: 25964484.
9. Oh S.J., LaGanke C., Claussen G.C. Sensory Guillain-Barre syndrome. *Neurology.* 2001; 56: 82–86. PMID: 11148240.
10. Супонева Н.А., Павлов Э.В. [Diagnosis and basic therapy of chronic polyneuropathies]. *Vrach.* 2009; 9: 43–44. (In Russ.)
11. Smith A.G., Singleton J.R. Impaired glucose tolerance and neuropathy. *Neurologist.* 2008; 14(1): 23–29. DOI: 10.1097/NRL.0b013e31815a3956. PMID: 18195653.
12. Smith A.G. Impaired glucose tolerance and metabolic syndrome in idiopathic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2012; 17(suppl 2): 15–21. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2012.00390.x. PMID: 22548618.
13. Chao C.C., Wu V.C., Tan C.H. et al. Skin denervation and its clinical significance in late-stage chronic kidney disease. *Archives of Neurology.* 2011; 68: 200–206. DOI: 10.1001/archneurol.2010.372. PMID: 21320986.
14. McManis P.G., Windebank A.J., Kiziltan M. Neuropathy associated with hyperlipidemia. *Neurology.* 1994; 44: 2185–2186. PMID: 7969981.
15. Vas P.R., Sharma S., Rayman G. LDI flare small fiber function in normal glucose tolerant subjects with and without hypertriglyceridemia. *Muscle Nerve.* 2015; 52: 113–119. DOI: 10.1002/mus.24504. PMID: 25363244.
16. Boger M.S., Hulgán T., Haas D.W. et al. Measures of small-fiber neuropathy in HIV infection. *Autonomic Neuroscience.* 2012; 169: 56–61. DOI: 10.1016/j.autneu.2012.04.001. PMID: 22542355.
17. Herrmann D.N., McDermott M.P., Sowden J.E. et al. Is skin biopsy a predictor of transition to symptomatic HIV neuropathy? A longitudinal study. *Neu-*

- rology. 2006; 66: 857–861. DOI: 10.1212/01.wnl.0000203126.01416.77. PMID: 16567702.
18. Mah V., Vartavarian L.M., Akers M.A., Vinters H.V. Abnormalities of peripheral nerve in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann Neurol.* 1988; 24(6): 713–7. DOI: 10.1002/ana.410240604. PMID: 2849921.
19. Oaklander A.L., Herzog Z.D., Downs H.M., Klein M.M. Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. *Pain.* 2013; 154: 2310–2316. DOI: 10.1016/j.pain.2013.06.001. PMID: 23748113.
20. Gemignani F. Fibromyalgia syndrome and small-fiber neuropathy. *Ann Neurol.* 2014; 76: 916. DOI: 10.1002/ana.24269. PMID: 25186210.
21. de Araújo F., de Melo Neto A.P., Oliveira I.S. et al. Small (autonomic) and large fiber neuropathy in Parkinson disease and Parkinsonism. *Neurology.* 2016; 16: 139. DOI: 10.1186/s12883-016-0667-3. PMID: 27530902.
22. Mohammad A. Assessment of Small Fiber Neuropathy. *JAMA Neurology.* Published online April 11, 2016.
23. Gibbons C.H. Small fiber neuropathies. *Continuum (Minneapolis).* 2014; 20(5): 1398–1412. DOI: 10.1212/01.CON.0000455874.68556.02. PMID: 25299289.
24. McArthur J.C. Painful small fiber neuropathies. *Continuum Lifelong Learning Neurol.* 2012; 18(1): 106–125. DOI: 10.1212/01.CON.0000411570.79827.25. PMID: 22810072.
25. Sumner C.J., Sheth S., Griffin J.W. et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology.* 2003; 60: 108–111. PMID: 12525727.
26. Клинические рекомендации по неврологии Европейской федерации неврологических обществ. 2012 (1). Под редакцией Н.Е. Gilhus, М.Р. Barnes, М. Brainin. Научный редактор русского издания – С.С. Никитин. Второе издание. Издательский дом «АБВ-пресс».
27. Quattrini C., Tavakili M., Jeziorska M. et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. *Diabetes.* 2007; 56: 2148–54. DOI: 10.2337/db07-0285. PMID: 17513704.
28. Tavee J., Zhou L. Small fiber neuropathy: a burning problem. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2009; 76(5): 297–305. DOI: 10.3949/ccjm.76a.08070. PMID: 19414545.
29. Umaphathi T., Tan W.L., Loke S.C. et al. Intraepidermal nerve fiber density as a marker of early diabetic neuropathy. *Muscle Nerve.* 2007; 35: 591–8. DOI: 10.1002/mus.20732. PMID: 17221881.
30. Devigili G., Tugnoli V., Penza P. et al. The diagnostic criteria for small fiber neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain.* 2008; 131: 1912–1925. DOI: 10.1093/brain/awn093. PMID: 18524793.
31. McArthur J.C., Stocks E.A., Hauer P. et al. Epidermal nerve fiber density: normative reference range and diagnostic efficiency. *Arch Neurol.* 1998; 55: 1513–1520. PMID: 9865794.
32. Hoeijmakers J.G., Faber C.G., Miedema C.J. et al. Small Fiber Neuropathy in Children: Two Case Reports Illustrating the Importance of Recognition. *Pediatrics.* 2016; 138(4): e20161215. DOI: 10.1542/peds.2016-1215. PMID: 27660061.
33. Latronico N., Filosto M., Fagoni N. et al. Small Nerve Fiber Pathology in Critical Illness. *PLoS ONE.* 2013; 8(9): e75696. DOI: 10.1371/journal.pone.0075696. PMID: 24098716.
34. Oaklander A.L., Klein M.M. Evidence of small-fiber polyneuropathy in unexplained, juvenile-onset, widespread pain syndromes. *Pediatrics.* 2013; 131: e1091–1100. DOI: 10.1542/peds.2012-2597. PMID: 23478869.
35. Dyck P.J., Kincaid J.C., Chaudhry V. et al. Assessing mNIS+7Ionis and International Neurologists' Proficiency in an FAP Trial. *Muscle & Nerve.* Accepted article. DOI: 10.1002/mus.25563. PMID: 28063170.
36. Mantyh G., Dyck P.J., Dyck P.J. et al. Epidermal Nerve Fiber Quantification in Patients With Erythromelalgia. *JAMA Dermatol.* Published online December 7, 2016. DOI: 10.1001/jamadermatol.2016.4404.
37. Shy M.E., Frohman E.M., So Y.T. et al. Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2003; 60: 898–904. PMID: 12654951.
38. Thaisethawatkul P., Fernandes Filho J.A., Hermann D.N. Contribution of QSART to the diagnosis of small fiber neuropathy. *Muscle Nerve.* 2013; 48: 883–888. DOI: 10.1002/mus.23891. PMID: 23649502.
39. Vinik A.I., Casellini C., Nevoret M.L. Alternative Quantitative Tools in the Assessment of Diabetic Peripheral and Autonomic Neuropathy. *International Review of Neurobiology.* Article in press. DOI: 10.1016/bs.irm.2016.03.010. PMID: 27133153.
40. Ebadi H., Siddiqui H., Ebadi S. et al. Peripheral nerve ultrasound in small fiber polyneuropathy. *Ultrasound in Medicine & Biology.* 2015; 41(11): 2820–2826. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.06.011. PMID: 26318562.
41. Brouwer B.A., Bakkers M., Hoeijmakers J.G. et al. Improving assessment in small fiber neuropathy. *Journal of Peripheral Nervous System.* 2015; 20: 333–340. DOI: 10.1111/jns.12128. PMID: 26114213.
42. Singleton J.R., Bixby B., Russell J.W. et al. The Utah Early Neuropathy Scale: a sensitive clinical scale for early sensory predominant neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2008; 13: 218–227. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2008.00180.x. PMID: 18844788.
43. Bakkers M., Faber C.G., Hoeijmakers J.G. et al. Small fibers, large impact: quality of life in small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve.* 2014; 49: 329–336. PMID: 23716362. DOI: 10.1002/mus.23910.
- rology. 2006; 66: 857–861. DOI: 10.1212/01.wnl.0000203126.01416.77. PMID: 16567702.
18. Mah V., Vartavarian L.M., Akers M.A., Vinters H.V. Abnormalities of peripheral nerve in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann Neurol.* 1988; 24(6): 713–7. DOI: 10.1002/ana.410240604. PMID: 2849921.
19. Oaklander A.L., Herzog Z.D., Downs H.M., Klein M.M. Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. *Pain.* 2013; 154: 2310–2316. DOI: 10.1016/j.pain.2013.06.001. PMID: 23748113.
20. Gemignani F. Fibromyalgia syndrome and small-fiber neuropathy. *Ann Neurol.* 2014; 76: 916. DOI: 10.1002/ana.24269. PMID: 25186210.
21. de Araújo F., de Melo Neto A.P., Oliveira I.S. et al. Small (autonomic) and large fiber neuropathy in Parkinson disease and Parkinsonism. *Neurology.* 2016; 16: 139. DOI: 10.1186/s12883-016-0667-3. PMID: 27530902.
22. Mohammad A. Assessment of Small Fiber Neuropathy. *JAMA Neurology.* Published online April 11, 2016.
23. Gibbons C.H. Small fiber neuropathies. *Continuum (Minneapolis).* 2014; 20(5): 1398–1412. DOI: 10.1212/01.CON.0000455874.68556.02. PMID: 25299289.
24. McArthur J.C. Painful small fiber neuropathies. *Continuum Lifelong Learning Neurol.* 2012; 18(1): 106–125. DOI: 10.1212/01.CON.0000411570.79827.25. PMID: 22810072.
25. Sumner C.J., Sheth S., Griffin J.W. et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology.* 2003; 60: 108–111. PMID: 12525727.
26. EFNS Clinical Recommendations. 2012 (1). Edited by N.E. Gilhus, M.P. Barnes, M. Brainin. Scientific Russian editor – S.S. Nikitin. Second edition. Publishing house «ABV-press» (In Russ.).
27. Quattrini C., Tavakili M., Jeziorska M. et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. *Diabetes.* 2007; 56: 2148–54. DOI: 10.2337/db07-0285. PMID: 17513704.
28. Tavee J., Zhou L. Small fiber neuropathy: a burning problem. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2009; 76(5): 297–305. DOI: 10.3949/ccjm.76a.08070. PMID: 19414545.
29. Umaphathi T., Tan W.L., Loke S.C. et al. Intraepidermal nerve fiber density as a marker of early diabetic neuropathy. *Muscle Nerve.* 2007; 35: 591–8. DOI: 10.1002/mus.20732. PMID: 17221881.
30. Devigili G., Tugnoli V., Penza P. et al. The diagnostic criteria for small fiber neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain.* 2008; 131: 1912–1925. DOI: 10.1093/brain/awn093. PMID: 18524793.
31. McArthur J.C., Stocks E.A., Hauer P. et al. Epidermal nerve fiber density: normative reference range and diagnostic efficiency. *Arch Neurol.* 1998; 55: 1513–1520. PMID: 9865794.
32. Hoeijmakers J.G., Faber C.G., Miedema C.J. et al. Small Fiber Neuropathy in Children: Two Case Reports Illustrating the Importance of Recognition. *Pediatrics.* 2016; 138(4): e20161215. DOI: 10.1542/peds.2016-1215. PMID: 27660061.
33. Latronico N., Filosto M., Fagoni N. et al. Small Nerve Fiber Pathology in Critical Illness. *PLoS ONE.* 2013; 8(9): e75696. DOI: 10.1371/journal.pone.0075696. PMID: 24098716.
34. Oaklander A.L., Klein M.M. Evidence of small-fiber polyneuropathy in unexplained, juvenile-onset, widespread pain syndromes. *Pediatrics.* 2013; 131: e1091–1100. DOI: 10.1542/peds.2012-2597. PMID: 23478869.
35. Dyck P.J., Kincaid J.C., Chaudhry V. et al. Assessing mNIS+7Ionis and International Neurologists' Proficiency in an FAP Trial. *Muscle & Nerve.* Accepted article. DOI: 10.1002/mus.25563. PMID: 28063170.
36. Mantyh G., Dyck P.J., Dyck P.J. et al. Epidermal Nerve Fiber Quantification in Patients With Erythromelalgia. *JAMA Dermatol.* Published online December 7, 2016. DOI: 10.1001/jamadermatol.2016.4404.
37. Shy M.E., Frohman E.M., So Y.T. et al. Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2003; 60: 898–904. PMID: 12654951.
38. Thaisethawatkul P., Fernandes Filho J.A., Hermann D.N. Contribution of QSART to the diagnosis of small fiber neuropathy. *Muscle Nerve.* 2013; 48: 883–888. DOI: 10.1002/mus.23891. PMID: 23649502.
39. Vinik A.I., Casellini C., Nevoret M.L. Alternative Quantitative Tools in the Assessment of Diabetic Peripheral and Autonomic Neuropathy. *International Review of Neurobiology.* Article in press. DOI: 10.1016/bs.irm.2016.03.010. PMID: 27133153.
40. Ebadi H., Siddiqui H., Ebadi S. et al. Peripheral nerve ultrasound in small fiber polyneuropathy. *Ultrasound in Medicine & Biology.* 2015; 41(11): 2820–2826. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.06.011. PMID: 26318562.
41. Brouwer B.A., Bakkers M., Hoeijmakers J.G. et al. Improving assessment in small fiber neuropathy. *Journal of Peripheral Nervous System.* 2015; 20: 333–340. DOI: 10.1111/jns.12128. PMID: 26114213.
42. Singleton J.R., Bixby B., Russell J.W. et al. The Utah Early Neuropathy Scale: a sensitive clinical scale for early sensory predominant neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2008; 13: 218–227. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2008.00180.x. PMID: 18844788.
43. Bakkers M., Faber C.G., Hoeijmakers J.G. et al. Small fibers, large impact: quality of life in small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve.* 2014; 49: 329–336. PMID: 23716362. DOI: 10.1002/mus.23910.

44. Lauria G., Merkies I.S., Faber C.G. Small fibre neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 542–549. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32835804c5. PMID: 22941266.
45. González-Duarte A., Lem M., Díaz-Díaz E. et al. Efficacy of Pregabalin in the treatment of prediabetic neuropathic pain. *The Clinical Journal of Pain Publish Ahead of Print*. 2016; 32(11): 927–932. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000339. PMID: 26670614.
46. Acevedo J.C., Amaya A., Casasola Ole L. et al. Guidelines for the diagnosis and management of neuropathic pain: consensus of a group of Latin American experts. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*. 2009; 23: 261–281. DOI: 10.1080/15360280903098572. PMID: 19670022.
47. Bohlega S., Alsaadi T., Amir A. et al. Guidelines for the pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain: expert panel recommendations for the Middle East region. *Journal of International Medical Research*. 2010; 38: 295–317. PMID: 20515552.
48. Bril V., England J., Franklin G.M. et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *PM&R*. 2011; 3: 345. DOI: 10.1212/WNL.0b013e328182166e. PMID: 21482920.
49. Dworkin R.H., O'Connor A.B., Audette J. et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clinic Proceedings*. 2010; 85: 14. DOI: 10.4065/mcp.2009.0649. PMID: 20194146.
50. Moulin D., Boulanger A., Clark A.J. et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2014; 19: 328–335. PMID: 25479151.
51. Desai B., Freeman E. Huang E. et al. Clinical value of tapentadol extended-release in painful diabetic peripheral neuropathy. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2014; 7(2): 203–9. DOI: 10.1586/17512433.2014.889562. PMID: 24524594.
52. Games G., Hutchison A. Tapentadol-ER for the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Consult Pharm*. 2013; 28: 672–675. DOI: 10.4140/TCP.n.2013.672. PMID: 24129223.
53. Dabby R., Gliad R., Sadeh M. et al. Acute steroid responsive small-fiber sensory neuropathy: a new entity? *Journal of Peripheral Nervous System*. 2006; 11: 47–52. DOI: 10.1111/j.1085-9489.2006.00062.x. PMID: 16519781.
54. Orstavik K., Norheim I., Jorum E. Pain and small-fiber neuropathy in patients with hypothyroidism. *Neurology* 2006; 67: 786–791. DOI: 10.1212/01.wnl.0000234035.13779.4a. PMID: 16966538.
55. Parambil J.G., Tavee J.O., Zhou L. et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin for small fiber neuropathy associated with sarcoidosis. *Respir Med*. 2011; 105 (1): 101–5. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.09.015. PMID: 20926271.
56. Souayah N., Chin R.L., Brannagan T.H. et al. Effect of intravenous immunoglobulin on cerebellar ataxia and neuropathic pain associated with celiac disease. *Eur J Neurol*. 2008; 15(12):1300–3. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02305.x. PMID: 19049545.
57. Wakasugi D., Kato T., Gono T. et al. Extreme efficacy of intravenous immunoglobulin therapy for severe burning pain in a patient with small fiber neuropathy associated with primary Sjogren's syndrome. *Mod Rheumatol*. 2009; 19 (4): 437–40. DOI: 10.1007/s10165-009-0180-2. PMID: 19458906.
58. Chan A., Wilder-Smith E.P. Small fiber neuropathy: getting bigger! *Muscle Nerve*. 2016; 53: 671–682. DOI: 10.1002/mus.25082. PMID: 26872938.
59. Goebel A. Immunoglobulin responsive chronic pain. *J Clin Immunol*. 2010; 30 Suppl 1: S103-8. DOI: 10.1007/s10875-010-9403-8. PMID: 20424897.
60. de Greef B.T., Geerts M., Hoeijmakers J.G. et al. Intravenous immunoglobulin therapy for small fiber neuropathy: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016; 17: 330. DOI: 10.1186/s13063-016-1450-x.
44. Lauria G., Merkies I.S., Faber C.G. Small fibre neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 542–549. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32835804c5. PMID: 22941266.
45. González-Duarte A., Lem M., Díaz-Díaz E. et al. Efficacy of Pregabalin in the treatment of prediabetic neuropathic pain. *The Clinical Journal of Pain Publish Ahead of Print*. 2016; 32(11): 927–932. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000339. PMID: 26670614.
46. Acevedo J.C., Amaya A., Casasola Ole L. et al. Guidelines for the diagnosis and management of neuropathic pain: consensus of a group of Latin American experts. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*. 2009; 23: 261–281. DOI: 10.1080/15360280903098572. PMID: 19670022.
47. Bohlega S., Alsaadi T., Amir A. et al. Guidelines for the pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain: expert panel recommendations for the Middle East region. *Journal of International Medical Research*. 2010; 38: 295–317. PMID: 20515552.
48. Bril V., England J., Franklin G.M. et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *PM&R*. 2011; 3: 345. DOI: 10.1212/WNL.0b013e328182166e. PMID: 21482920.
49. Dworkin R.H., O'Connor A.B., Audette J. et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clinic Proceedings*. 2010; 85: 14. DOI: 10.4065/mcp.2009.0649. PMID: 20194146.
50. Moulin D., Boulanger A., Clark A.J. et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2014; 19: 328–335. PMID: 25479151.
51. Desai B., Freeman E. Huang E. et al. Clinical value of tapentadol extended-release in painful diabetic peripheral neuropathy. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2014; 7(2): 203– 9. DOI: 10.1586/17512433.2014.889562. PMID: 24524594.
52. Games G., Hutchison A. Tapentadol-ER for the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Consult Pharm*. 2013; 28: 672–675. DOI: 10.4140/TCP.n.2013.672. PMID: 24129223.
53. Dabby R., Gliad R., Sadeh M. et al. Acute steroid responsive small-fiber sensory neuropathy: a new entity? *Journal of Peripheral Nervous System*. 2006; 11: 47–52. DOI: 10.1111/j.1085-9489.2006.00062.x. PMID: 16519781.
54. Orstavik K., Norheim I., Jorum E. Pain and small-fiber neuropathy in patients with hypothyroidism. *Neurology* 2006; 67: 786–791. DOI: 10.1212/01.wnl.0000234035.13779.4a. PMID: 16966538.
55. Parambil J.G., Tavee J.O., Zhou L. et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin for small fiber neuropathy associated with sarcoidosis. *Respir Med*. 2011; 105 (1): 101–5. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.09.015. PMID: 20926271.
56. Souayah N., Chin R.L., Brannagan T.H. et al. Effect of intravenous immunoglobulin on cerebellar ataxia and neuropathic pain associated with celiac disease. *Eur J Neurol*. 2008; 15(12): 1300–3. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02305.x. PMID: 19049545.
57. Wakasugi D., Kato T., Gono T. et al. Extreme efficacy of intravenous immunoglobulin therapy for severe burning pain in a patient with small fiber neuropathy associated with primary Sjogren's syndrome. *Mod Rheumatol*. 2009; 19 (4): 437–40. DOI: 10.1007/s10165-009-0180-2. PMID: 19458906.
58. Chan A., Wilder-Smith E.P. Small fiber neuropathy: getting bigger! *Muscle Nerve*. 2016; 53: 671–682. DOI: 10.1002/mus.25082. PMID: 26872938.
59. Goebel A. Immunoglobulin responsive chronic pain. *J Clin Immunol*. 2010; 30 Suppl 1: S103-8. DOI: 10.1007/s10875-010-9403-8. PMID: 20424897.
60. de Greef B.T., Geerts M., Hoeijmakers J.G. et al. Intravenous immunoglobulin therapy for small fiber neuropathy: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016; 17: 330. DOI: 10.1186/s13063-016-1450-x.

Информация об авторах: Белова Наталья Вячеславовна — асп. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН. 125365, Москва, Волоколамское ш., д. 80. E-mail: belovanv22@yandex.ru;
 Супонева Н.А. — рук. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН;
 Зайцева Н.И. — студ. 6-го курса факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова;
 Юсупова Д.Г. — асп. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН;
 Лагода Д.Ю. — асп. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН;
 Корепина О.С. — ст. науч. сотр. лаб. клинической нейрофизиологии ФГБНУ НЦН;
 Пирадов М.А. — академик РАН, директор ФГБНУ НЦН.

Information about the authors: Natalya V. Belova, PhD Student, Research Center of Neurology, Russia, 125367, Moscow, Volokolamskoe sh., 80. Tel.: +79037154410. E-mail: belovanv22@yandex.ru;
 Natalya A. Suponeva, D. Sci (Med.), Head of Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
 Natalya I. Zaitseva, Student, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;
 Dzhamilya G. Yusupova, PhD Student, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
 Dmitriy Yu. Lagoda, PhD Student, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
 Olga S. Korepina, PhD, Senior Fellow, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
 Mikhail A. Piradov, D. Sci (Med.), Prof., Memb. of the Russian Academy of Sciences, Director of the Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

Для цитирования: Супонева Н.А., Белова Н.В., Зайцева Н.И. и др. Невропатия тонких волокон. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2017; 11(1): 73–79.

For citation: Suponeva N.A., Belova N.V., Zaitseva N.I. et al. [Small fiber neuropathy]. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2017; 11(1): 73–79. (In Russ.)

Прогностические факторы восстановления нарушенных в результате ишемического инсульта двигательных функций

Ю.Д. Бархатов, А.С. Кадыков

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Проблема поиска прогностических факторов восстановления нарушенных функций после инсульта имеет большую актуальность в связи с высокой распространенностью острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Тяжелые инвалидизирующие последствия инсульта связаны с огромными экономическими потерями во всем мире, что усугубляется отсутствием индивидуального подхода к восстановлению с учетом клинических данных и нейропластических особенностей мозга каждого пациента. Несмотря на внедрение современных диагностических методов, в том числе нейровизуализационных, многие потенциальные предикторы восстановления утраченных функций после церебральной катастрофы остаются невыясненными или неуточненными. В статье приведен обзор наиболее изученных прогностических факторов восстановления утраченных функций после ишемического инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, прогностические факторы восстановления, функциональный исход, двигательные функции.

Prognostic factors for recovery of motor dysfunction following ischemic stroke

Yuriy D. Barkhatov, Albert S. Kadykov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

The problem of searching for the prognostic factors for recovery of motor dysfunction following stroke is very relevant because of the high prevalence of acute cerebrovascular events. The severe disabling sequelae of stroke are associated with the enormous economic burden all over the world, which is aggravated by the lack of customized approaches to rehabilitation with allowance for the clinical data and neuroplastic features of the brain of each individual patient. Although modern diagnostic tools, including neuroimaging, have been introduced, many potential predictors of recovery of functions lost following a cerebrovascular accident still remain to be elucidated or refined. The best-studied prognostic factors for recovery of the functions lost following ischemic stroke are reviewed in this article.

Keywords: ischemic stroke, prognostic factors for recovery, functional outcome, motor functions.

Медицинская и социальная значимость изучения прогностических факторов восстановления нарушенных двигательных функций после инсульта

Инсульт является одной из наиболее частых причин инвалидности и смертности населения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно регистрируется 100–300 инсультов на 100 000 населения [1].

Инсульт часто оставляет тяжелые последствия в виде двигательных, речевых и иных нарушений. К концу острого периода двигательные нарушения наблюдались у 81,2% выживших больных [2]. К концу первого года после инсульта полностью независимыми в повседневной жизни были 25,4%, полностью зависимы — 5,4% [1].

По данным европейских исследователей, на каждые 100 000 населения приходится 600 больных с последствиями инсульта, из них 360 (60%) являются инвалидами [3]. Экономические потери от инсульта в США составляют

около 50 млрд долларов в год [4]. Уточнение прогностических факторов восстановления нарушенных в результате инсульта функций позволит оптимизировать реабилитационный процесс, улучшить критерии отбора больных, направляемых на реабилитацию, отсутствие которых приводит к значительным экономическим потерям.

Знание прогностических факторов восстановления нарушенных после инсульта функций может позволить разработать индивидуальный подход к реабилитации пациента, перенесшего инсульт, с учетом объема, локализации и латерализации очага, возраста, пола, инициальной выраженности двигательных, речевых, когнитивных расстройств, наличия сопутствующих заболеваний.

Влияние объема инфаркта головного мозга на восстановление двигательных функций

Современные высокоинформативные методы обследования пациентов позволяют понять механизмы нейропла-

стичности. Наиболее распространенными методами изучения процессов, происходящих в головном мозге при его патологии, являются нейровизуализационные методы, в первую очередь — компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). В современной неврологии сложно представить полноценное обследование пациентов без этих методов ввиду их высокой информативности. Технологические достижения в области нейровизуализации позволили получить гораздо больше информации о заболеваниях головного мозга, в том числе об острых цереброваскулярных заболеваниях [2]. В связи с этим большое количество исследований посвящено изучению именно нейровизуализационных предикторов восстановления после инсульта. В различных исследованиях получены неоднозначные данные, касающиеся объема и локализации очага поражения головного мозга и их связи с реабилитационным потенциалом. Одни исследователи утверждают, что объем очагового поражения коррелирует со степенью выраженности неврологических нарушений и динамикой восстановления [5–7]. По данным других авторов, объем очагового поражения — далеко не главный прогностически значимый критерий восстановления после инсульта [8–12].

До настоящего времени не выявлены стратегические зоны, наиболее значимо влияющие на процесс восстановления после перенесенного инсульта. Отсутствуют методики, систематически оценивающие влияние топографических характеристик ишемического очага на тяжесть неврологического дефицита и динамику его восстановления. Те исследования, в которых изучается влияние объема очага, не всегда анатомически чувствительны и не могут определить наиболее значимые зоны, отвечающие за сохранность двигательных функций [13–15]. Были отмечены различия в выраженности неврологического дефицита по данным, полученным с помощью шкалы NIHSS, в зависимости от латерализации инфаркта: при локализации инфаркта в левом полушарии тяжесть инсульта была более выражена по сравнению с сопоставимыми по локализации и объему ишемическими очагами в правом полушарии [15].

Прогноз функционального исхода после ишемического инсульта, помимо топографических характеристик очагового поражения, может зависеть от большого количества факторов. Во многих клинических исследованиях исход инсульта предпочтительнее оценивается с помощью модифицированной шкалы Ранкина (МШР) в связи с возможностью быстрого применения этой измерительной шкалы и ее способностью распознавать соответствующие клинические уровни нетрудоспособности и восстановления. В частности, использование МРТ с целью оценки размера и локализации очагового поражения и одновременное применение МШР помогают лучше спрогнозировать функциональный исход. Однако объем инфаркта, по данным МРТ головного мозга в остром периоде инсульта, коррелирует лишь умеренно с данными МШР в более поздние сроки; в то же время такой фактор, как локализация очага поражения, более значимо влияет на функциональный исход [8, 9, 16]. Это объясняет большой интерес к выяснению взаимосвязи между объемом и локализацией инфаркта головного мозга на ранних стадиях инсульта и степенью восстановления утраченных после инсульта функций на более поздних сроках.

В одних исследованиях показана преобладающая прогностическая значимость инициальной степени выраженности неврологических нарушений вне зависимости от объ-

ема и локализации очага [17, 18]. В других исследованиях утверждается значимость топографических особенностей очага в качестве важного дополнения к объективным клиническим данным в прогнозировании функционального исхода [9, 19–21]. В некоторых исследованиях указывается на преобладающее значение исключительно объема очага поражения головного мозга, как независимого прогностического фактора восстановления [5, 7]. Следует отметить, что одни исследования включали гетерогенную группу пациентов [8, 9, 15, 22–24], в то время как в других изучались прогностические критерии инсульта у пациентов с узкими критериями включения: с разным характером инсульта, с разным патогенетическим подтипом, с разной тяжестью неврологического дефицита [21, 25, 26]. Известно, что объем очага, измеренный с помощью методов КТ и МРТ, часто различается. Наконец, следует учитывать и другие факторы интерпретации значимости объема очага при прогнозировании исхода инсульта, такие как выбор времени измерения объема поражения, выбор параметров обработки изображений и их взаимосвязь. Необходимо также уточнить, что же представляет собой «исход» заболевания, и какие методы используются для оценки итоговых результатов. Выбор времени является чрезвычайно важным, так как в зависимости от прошедшего времени определяется тактика лечения в остром периоде. Корректное измерение объема в остром периоде может пролить свет на его истинное значение в прогнозировании функционального исхода после инсульта. M.G. Lansberg и соавт. показали, что объем инфаркта головного мозга существенно изменяется со временем [27]. Выяснено, что объем инфаркта имеет тенденцию к увеличению в течение первых нескольких дней, достигая максимальных значений приблизительно к 3-му дню, а затем инфаркт уменьшается в размерах в течение от нескольких дней до 3–4 недель. Этим частично можно объяснить, почему в некоторых исследованиях не найдена значимая взаимосвязь между объемом очага и функциональным исходом. Объем инфаркта в режиме Т2-взвешенного изображения часто меньше, чем в режиме диффузионно-взвешенного изображения (ДВИ) или перфузионно-взвешенного изображения (ПВИ) [22]. Кроме того, интерпретация относительно того, что является и что не является частью очага, может влиять на наше понимание прогностической значимости размера очага в отношении восстановления двигательных функций. На определение объема очага могут также влиять толщина среза, качество предоставляемого изображения и т.д. Значение объема очага для и оценки реабилитационного потенциала может быть очень важным, однако объем очага следует рассматривать в контексте его локализации.

Значение локализации инфаркта мозга в оценке реабилитационного потенциала

По данным исследователей, наиболее тяжело острый период ишемического инсульта протекает при глубокой локализации инфаркта в бассейне средней мозговой артерии (СМА) [16, 28]. Наихудшие темпы восстановления наблюдались у больных с инфарктом в стриатокapsулярной области и в области островка. У больных с локализацией инфаркта ближе к границам бассейна СМА темпы регресса неврологической симптоматики после инсульта оказались более высокими. Наихудшая степень двигательных нарушений к первому месяцу после инсульта в исследованиях отмечена у больных с локализацией инфаркта в зонах компактного прохождения пирамидного тракта — в области заднего бедра внутренней капсулы и особенно в

области лучистого венца [9]. Что касается коркового поражения, наихудшие показатели по МШР продемонстрировали больные с локализацией очагов в островковой и оперкулярной коре [8]. Уточнено значение латерализации острых очаговых изменений в отношении степени функционального восстановления: в правом полушарии — это область нижней теменной доли, в частности, угловой извилины; в левом полушарии — область средней и верхней височных извилин [8]. При локализации острых очаговых изменений в этих областях ухудшалось функциональное восстановление по МШР. Полученные данные могут свидетельствовать о стратегической значимости сохранности вышеупомянутых зон (лучистый венец, островковая и оперкулярная кора, правая нижняя теменная доля, правая угловая извилина, левые средняя и верхняя височная извилины) в восстановлении утраченных двигательных функций. Следует отметить, что вовлечение островковой области при ишемическом инсульте наиболее часто возникает при проксимальной окклюзии СМА, при которой возникает обширный инфаркт с вовлечением подкорковых структур, кровоснабжаемых лентикюлостриарными артериями, что приводит к грубому двигательному дефициту и плохому функциональному исходу [28]. Однако, как именно островковая кора влияет на клинический исход — неизвестно, эти данные нуждаются в уточнении. Анализируя роль правого полушария, можно предположить, что повреждение нижней теменной доли приводит к игнорированию дефекта, а иногда и левого пространства, что нарушает широкий спектр деятельности в повседневной жизни. Правая нижняя теменная доля головного мозга анатомически и функционально связана с лобной и височной областями, которые вместе создают перисильвиевую нейронную сеть, представляющую анатомическую основу функций, связанных со зрительно-пространственной ориентацией [29]. Игнорирование противоположной стороны тела значительно влияет на функциональный исход после инсульта, мешая корректной обработке внешних раздражителей и негативно влияя на восстановление двигательных функций [26, 30, 31]. Что касается левого полушария, негативное влияние поражения левых средней и верхней височных извилин, вероятнее всего, связано с развитием сенсорной афазии, наличие которой затрудняет выполнение инструкций методистов ЛФК. Исследователями была подтверждена значимость зон, соответствующих прохождению кортикоспинального тракта (КСТ), ответственных за нарушение двигательных функций и влияющих на их восстановление у больных с ишемическим инсультом. В исследовании R. Lo et al. (2009) утверждается решающее значение сохранности зоны лучистого венца для восстановления утраченной двигательной функции руки [9].

Дополнительно к данным КТ и МРТ клиническое значение локализации очага инфаркта можно уточнить с помощью такого метода, как воксель-ориентированное картирование «симптом—поражение» (voxel-based lesion-symptom mapping). Этот метод позволяет более точно оценить влияние очагов поражения вещества головного мозга на степень утраты тех или иных функций [8]. С помощью этого метода предположена значимость определенных регионов головного мозга, участвующих в реорганизации двигательных функций после инсульта.

В более поздних исследованиях по изучению предикторов восстановления с использованием нейровизуализации прослеживается тенденция к выводам о более важном влиянии локализации очага, в отличие от более ранних ис-

следований, в которых высказывались противоположные мнения [19, 21].

Реорганизация двигательных систем после ишемического инсульта

Исследования с применением функциональной МРТ (фМРТ) показали, что компенсация работы моторной коры после инсульта происходит благодаря функциональной реорганизации оставшихся интактными отделов головного мозга [32–38]. Как правило, функциональная реорганизация после инсульта приводит к увеличению активации моторной коры противоположного полушария и перинфарктных зон ипсилатерального полушария [39–42]. В исследованиях с использованием фМРТ покоя после инсульта продемонстрировано снижение функциональной взаимосвязи между ипсилатеральной моторной корой и контралатеральным полушарием. При этом отмечена тенденция к восстановлению функциональной взаимосвязи с течением времени, что ассоциировалось с благоприятным восстановлением двигательных функций в восстановительном периоде инсульта [43, 44]. До настоящего времени остается не совсем ясной роль функциональной активности противоположного полушария на ранних этапах восстановления после инсульта. Одни исследователи полагают, что активация противоположного полушария является ранним маркером неблагоприятного восстановления после инсульта [45], в то время как другие считают это явление всего лишь следствием снижения тормозного влияния в результате нарушения ГАМК-ергической передачи импульсов. В большом количестве работ показано, что, прежде всего, увеличение активации ипсилатерального полушария ассоциируется с благоприятным функциональным исходом [39–42, 46, 47]. При легком течении и хорошем восстановлении после инсульта наблюдается меньшая активация противоположного полушария [48, 49].

В целом функциональная нейровизуализация помогла значительно продвинуться в понимании механизмов нейропластичности, распознать некоторые закономерности при прогнозировании функционального исхода после инсульта. Однако полученные результаты лишь указывают на адаптированное функциональное состояние головного мозга после инсульта, но не на поражение каких-либо функциональных сетей. Что еще более важно, методика фМРТ в состоянии выявить лишь изменения уровня оксигенации крови (за счет изменения потока крови) в сером веществе. При ишемическом инсульте в перинфарктной зоне могут происходить значительные изменения тканевого кровоснабжения, что ограничивает достоверность и чувствительность информации о функциональном состоянии головного мозга, полученной с помощью фМРТ [50]. Изменение мозгового кровоснабжения в перинфарктной зоне может оказывать влияние на функционирование нейронов, которое не фиксируется с помощью выявляемой реакции мозгового кровотока. Кроме того, с помощью МРТ не доступно обнаружение активационно-индуцированного изменения кровотока в прилежащем белом веществе, способное обеспечить формирование необходимых связей для ретрансляции мультимодальных сигналов в процессе восстановления [9].

Прогностическое значение сохранности кортикоспинального тракта

Оценить структурную целостность белого вещества возможно с помощью МРТ в режиме диффузионно-тензорного изображения (ДТИ). Магнитно-резонансная диф-

фузионно-тензорная методика визуализации (ДТ-МРТ) является модификацией диффузионно-взвешенной МРТ (ДВ-МРТ). Она может оценить соотношение между крупными трактами белого вещества [2, 27, 51–54], но в настоящее время данный метод также является ограниченным в связи с недостаточной разрешающей способностью, искажением изображения артефактами и помехами от сигналов, а также отсутствием единой методики оценки полученных изображений [53–57]. Тем не менее, эта нейровизуализационная методика активно используется учеными для изучения процессов нейропластичности. L.L. Zhu и соавт. [12] изучали влияние поражения зон, включающих кортикоспинальный тракт, с использованием ДТ-МРТ у пациентов в позднем восстановительном и резидуальном периодах инсульта. Было показано, что объем вовлеченности в очаг областей, включающих кортикоспинальный тракт, больше влияет на состояние двигательной активности, чем общий объем очага. J.D. Riley и соавт. [10] показали, что ишемический очаг, вовлекающий конкретные двигательные волокна, а не объем инфаркта, является прогностически значимым фактором более благоприятного результата восстановления двигательной активности на фоне проводимой терапии. B. Radlinska и соавт. [58] в исследовании с использованием ДТ-МРТ продемонстрировали прямую зависимость между изменениями пирамидных путей в первые 14 дней после подкоркового инсульта и неблагоприятным восстановлением двигательных функций через полгода после инсульта. C. Globas и соавт. [59] в своем исследовании использовали МРТ в режиме T1 и ДТИ. Они оценивали степень поражения КСТ у пациентов, получавших различные физиотерапевтические методы лечения. Наибольшая степень атрофии КСТ на уровне среднего мозга была связана с большей степенью двигательных нарушений в руке. Обнаружено, что более обширные очаги в области внутренней капсулы с наибольшим вовлечением КСТ были связаны с более выраженной степенью Валлеровской дегенерации и инициальной степенью двигательных нарушений, но при этом они не влияли на прогноз эффективности проводимой терапии. В исследовании J. Puig и соавт. [16] с использованием клинических шкал, МРТ в режиме ДВИ и ДТИ, также не найдено корреляции между объемом инфаркта и восстановлением двигательных функций через 3 мес после ишемического инсульта. Вместе с тем, вовлечение в зону инфаркта заднего бедра внутренней капсулы, как изолированно, так и в сочетании вовлечения ее с другими областями в первые 12 час от начала инсульта, продемонстрировало наихудшую степень восстановления двигательных функций через 3 мес. В отличие от этого наилучшие темпы восстановления двигательных функций через 3 мес наблюдались у больных с вовлечением в зону инфаркта семиовального центра и лучистого венца на 3-й день проведения визуализации, что противоречит данным других исследований [9]. По мнению S.H. Jang [56], в большей части исследований проводился анализ всего кортикоспинального тракта, а не конкретных соматотопических областей, что могло бы более детально прояснить прогнозирование определенных двигательных функций.

Транскраниальная магнитная стимуляция и восстановление двигательных функций

Помимо большого вклада в изучении процессов нейропластичности, транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) принадлежит также значительная лечебная и диагностическая роль в реабилитации после инсульта. Исследование моторных вызванных потенциалов (МВП),

индуцированных ТМС, может служить методом прогнозирования функционального восстановления после инсульта [61–64]. Что касается восстановления двигательных функций, то показана важная прогностическая роль МВП в их восстановлении [61–68]. Амплитуда МВП используется в качестве нейрофизиологической меры возбудимости моторной коры [69]. Кривая выходного сигнала МВП может оценить нейроны, которые являются менее возбудимыми или локализованы далеко от центра активации ТМС [70]. Исследования показали, что высокий порог возникновения МВП является неблагоприятным прогностическим фактором восстановления двигательных функций [60, 71]. Амплитуду или коэффициент амплитуды МВП некоторые авторы предлагают в качестве возможных предикторов восстановления двигательных функций [61, 62].

Многофакторность прогноза восстановления

При прогнозировании восстановления двигательных функций после инсульта необходимо учитывать большое количество различных факторов. В большинстве исследований преимущественно изучалось значение какого-либо одного или двух факторов: либо объема поражения, либо особенности анатомического расположения очага, либо отдельных клинических факторов, влияющих на процесс восстановления [72]. Следует отметить, что в тех исследованиях, в которых учитывается достаточно большое количество клинических и инструментальных данных, зачастую отмечается недостаточно строгий отбор пациентов, что, в свою очередь, значительно снижает информативность и достоверность полученных результатов. Отсутствие единой концепции изучения предикторов восстановления после инсульта не способствует улучшению качества проводимых исследований и корректной интерпретации полученных в них результатов.

В целом, последствия ишемического инсульта вначале могут зависеть от основной зоны инфаркта и связанной с ней периинфарктной областью. В своей работе K.P. Doyle и соавт. [73] исследовали механизмы ишемического повреждения мозга: влияние изначального снижения или отсутствия кровотока на состояние нейронов и такие процессы как реперфузию, эксайтотоксичность, апоптоз, окислительный стресс и воспаление, которые протекают в период от нескольких часов до нескольких дней от начала инсульта. Окончательные результаты этих процессов могут не проявляться в течение некоторого времени. Например, структурные атрофические изменения в головном мозге вследствие Валлеровской дегенерации (проксимальная антероградная аксональная дегенерация) могут не визуализироваться в течение нескольких месяцев [74, 75], хотя в некоторых работах показано, что признаки Валлеровской дегенерации с помощью новых методов нейровизуализации видны, уже начиная с нескольких часов от начала ишемического инсульта [76, 77]. E. Matsue и соавт. [78] при проведении нейровизуализационно-патологоанатомического сопоставления больных с ишемическим инсультом показали, что, по данным МРТ в режиме T2 через 3 мес и через 2 года после ишемического инсульта, выявляются схожие признаки Валлеровской дегенерации, однако при гистологическом исследовании степень атрофии серого и белого вещества, глиоза была значительно более выраженной через 2 года после инсульта. Таким образом, процесс Валлеровской дегенерации может визуализироваться через весьма длительное время, в связи с чем было бы некорректным использовать этот феномен для раннего прогнозирования функционального исхода после ишемического инсульта.

Некоторые исследования показали, что с помощью таких факторов, как возраст и баллы по индексу Бартел через неделю после ишемического инсульта, можно прогнозировать уровень независимости в повседневной жизни через 1 год после инсульта [79]. В дополнение к визуализации острых очаговых изменений существует методика по оценке мозгового кровотока, потенциально способная спрогнозировать краткосрочные или долгосрочные последствия инсульта. Следует отметить, что в остром периоде инсульта, помимо самого инфаркта, большой интерес представляет ткань, окружающая зону инфаркта, вовлеченная в ишемический процесс, которая потенциально может быть спасена. Эту область часто называют ишемической полутенью или пенумброй [73, 81]. С помощью измерения таких параметров, как скорость кровотока, объем кровотока и среднее время прохождения крови, ПВ-МРТ способна не только определить локализацию сформировавшегося инфаркта, но и достаточно точно определить гемодинамику в окружающих тканях. Количественная оценка перфузии с применением ПВ-МРТ может улучшить точность диагностики, способствует персонализированному отбору пациентов для проведения лечебных мероприятий, направленных на реперфузию ишемизированной ткани, таких как тромболитическая терапия, а также может являться ранним предиктором функционального исхода после инсульта, оценивая объем формирующегося инфаркта [80, 82, 83]. Несмотря на перспективность, применение данного метода в настоящее время значительно ограничено в связи с отсутствием стандартизации.

Роль коморбидных факторов в оценке прогноза восстановления

При прогнозировании функционального исхода инсульта необходимо учитывать высокую частоту встречаемости коморбидных факторов. У больных с цереброваскулярными заболеваниями часто наблюдается сердечная патология. Показано, что наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии связано не только с увеличением риска развития ишемического инсульта [48, 84–87], но и со значительно большей инвалидизацией и ухудшением функционального исхода у пациентов, перенесших инсульт [88–91]. В большом количестве исследований показано неблагоприятное влияние пожилого возраста на восстановление [64, 92–95]. Высокий уровень коморбидности и пожилой возраст являются факторами, определяющими менее благоприятный исход восстановления [8, 21, 28, 55, 96–98]. Сочетание высокого уровня коморбидности с пожилым возрастом определено как важный фактор неблагоприятного восстановления [99–101]. При этом было установлено, что уровень коморбидности и возраст независимо друг от друга влияют на функциональный исход [21].

Нарушения сердечного ритма, в первую очередь фибрилляция предсердий (ФП), имеют большое значение в патогенезе развития ишемического инсульта. Показано, что наличие ФП является прогностическим фактором развития обширных инфарктов, что связано с неблагоприятным функциональным исходом и повышением уровня смертности [21, 88, 90, 96, 98]. Имеются данные, что ФП может оказывать не прямое, а опосредованное негативное влияние на функциональный исход [21]. Широко изучено влияние хронической сердечной недостаточности (ХСН) на прогноз восстановления, однако полученные в исследованиях результаты являются весьма противоречивыми. J.C. Sharma и соавт. сообщили о том, что имеющаяся до инсульта сер-

дечная недостаточность оказывает независимое от других факторов негативное влияние на смертность от инсульта. В более раннем исследовании отмечена взаимосвязь между ограничением функциональных возможностей у пациентов с ХСН и вынужденным снижением объема проводимой терапии, что негативно сказывается на конечном результате [102]. По данным других исследователей не найдено статистически значимого отрицательно влияния ХСН на функциональный исход после инсульта [21].

Множественная церебральная микроангиопатия и прогноз восстановления двигательных функций

Определенное влияние на клиническое течение инсульта могут оказывать такие нейровизуализационные проявления церебральной микроангиопатии, как множественные асимптомные лакунарные инфаркты головного мозга, лейкоареоз и микрокровоизлияния [103–105]. Наиболее часто эти проявления встречаются у лиц более старшей возрастной группы и у пациентов, страдающих гипертонической болезнью [106, 107] и сами по себе могут являться предикторами развития инсульта [105, 108]. Хотя многие авторы предполагают, что церебральные очаговые изменения по типу микроангиопатии ассоциированы с когнитивными нарушениями [49, 109], снижением эмоционального фона [110] и с минимальными неврологическими симптомами [104], большинство пациентов с вышеуказанными изменениями являются клинически асимптомными, они ведут обычный образ жизни, не отличающийся от образа жизни здоровых людей. Небольшое количество исследований посвящено изучению влияния церебральной микроангиопатии на течение инсульта. Установлена четкая взаимосвязь между наличием асимптомных инфарктов головного мозга и «симптомных» лакунарных инфарктов [97, 107, 111]. Подавляющая часть асимптомных инфарктов относится к глубинным лакунарным инфарктам, по данным одного из исследований [107], — около 94%. В работе Y.S. Kim и соавт. [23] было показано, что наличие асимптомных лакунарных инфарктов у пациентов с инсультом ассоциировано с более легкой инициальной степенью выраженности неврологического дефицита и является предиктором хорошего краткосрочного восстановления. При этом лейкоареоз и очаги микрокровоизлияний не коррелировали с тяжестью инсульта и краткосрочным функциональным исходом [23]. Полученные результаты противоречат данным более ранних исследований, в которых было показано отрицательное влияние наличия лейкоареоза на функциональный исход после ишемического и геморрагического инсульта [112, 113]. Ассоциация асимптомных лакунарных инфарктов с улучшением функционального исхода после инсульта может включать в себя несколько механизмов. В первую очередь, наличие асимптомного инфаркта является следствием ишемического поражения головного мозга в прошлом, что могло стать триггерным фактором запуска нейропластических механизмов, аналогичных таковым при ТИА. Существует предположение, что нейропротективный эффект ТИА обусловлен так называемой ишемической толерантностью [114]. Однако сложно объяснить все этим феноменом, так как многие пациенты с ТИА могли изменить образ жизни и получать адекватное лечение и профилактику. Нельзя исключить влияние неизвестных генетических факторов, потенциально оказывающих влияние на клиническую картину у пациентов с асимптомными инфарктами головного мозга.

Будущие исследования с использованием современных клиничко-инструментальных методов обследования

и более строгим отбором пациентов помогут уточнить удельный вес каждого прогностического фактора восстановления нарушенных функций и, возможно, выявить новые, неизвестные в настоящее время предикторы восстановления. Выяснение и уточнение прогностических факторов восстановления после инсульта будет способствовать более точной индивидуальной оценке реабили-

литационного потенциала, что приведет к улучшению качества жизни пациентов, улучшению их функционального восстановления и значительному уменьшению экономических затрат.

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

Список литературы

1. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга. М.: МЕДпресс-информ, 2015; 440 с.
2. Пирадов М.А., Танашян М.М., Кротенкова М.В. и др. Передовые технологии нейровизуализации. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2015; 9(4): 13–20.
3. Кадыков А.С. Реабилитация после инсульта. М.: Миклош, 2003; 176 с.
4. Johnson B.H., Bonafede M.M., Watson C. Short- and longer-term health-care resource utilization and costs associated with acute ischemic stroke. Clinicoecon. Outcomes Res. 2016; 8: 53–61. PMID: 26966382. DOI: 10.2147/CEOR.S95662.
5. Barrett K.M., Ding Y.H., Wagner, D.P. et al. Change in diffusion-weighted imaging infarct volume predicts neurologic outcome at 90 days. Results of the acute stroke accurate prediction (ASAP) trial serial imaging substudy. Stroke. 2009; 40: 2422–2427. PMID: 19443798. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.548933.
6. Menezes N.M., Ay H., Zhu M.W. et al. The real estate factor quantifying the impact of infarct location on stroke severity. Stroke. 2007; 38: 194–197. PMID: 17122428. DOI: 10.1161/01.STR.0000251792.76080.45.
7. Vogt G., Laage R., Shuaib A., Schneider A. Initial lesion volume is an independent predictor of clinical stroke outcome at day 90: an analysis of the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) database. Stroke. 2012; 43 (5): 1266–1272. PMID: 22403046. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.646570.
8. Cheng B., Forkert N.D., Zavaglia M. et al. Influence of stroke infarct location on functional outcome measured by the modified Rankin scale. Stroke. 2014; 45 (6): 1695–1702. PMID: 24781084. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005152.
9. Lo R., Gitelman D., Levy R. et al. Identification of critical areas for motor function recovery in chronic stroke subjects using voxel-based lesion symptom mapping. NeuroImage. 2010; 49: 9–18. PMID: 19716427. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.08.044.
10. Riley J. D., Le V., Der-Yeghian L. et al. Anatomy of stroke injury predicts gains from therapy. Stroke. 2011; 42(2): 421–426. PMID: 21164128. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.599340.
11. Schiemanck S.K., Kwakkel G., Post M.W. et al. Predicting long-term independency in activities of daily living after middle cerebral artery stroke: does information from MRI have added predictive value compared with clinical information? Stroke. 2006; 37 (4): 1050–1054. PMID: 16497980. DOI: 10.1161/01.STR.0000206462.09410.6f.
12. Zhu L.L., Lindenberg R., Alexander M.P., Schlaug G. Lesion load of the corticospinal tract predicts motor impairment in chronic stroke. Stroke. 2010; 41 (5): 910–915. PMID: 20378864. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.577023.
13. Binkofski F., Seitz R.J., Hacklander T. et al. Recovery of motor functions following hemiparetic stroke: a clinical and magnetic resonance-morphometric study. Cerebrovasc. Dis. 2001; 11 (3): 273–81. PMID: 11306779. DOI: 47650.
14. Hand P.J., Wardlaw J.M., Rivers C.S. et al. MR diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke. Neurology. 2006; 66 (8): 1159–1163. PMID: 16525124. DOI: 10.1212/01.wnl.0000202524.43850.81.
15. Menezes N.M., Ay H., Zhu M.W. et al. The real estate factor quantifying the impact of infarct location on stroke severity. Stroke. 2007; 38: 194–197. PMID: 17122428. DOI: 10.1161/01.STR.0000251792.76080.45.
16. Puig J., Pedraza S., Blasco G., et al. Acute damage to the posterior limb of the internal capsule on diffusion tensor tractography as an early imaging predictor of motor outcome after stroke. Am. J. Neuroradiol. 2011; 32 (5): 857–863. PMID: 21474629. DOI: 10.3174/ajnr.A2400.
17. Kelly P.J., Furie K.L., Shafqat S. et al. Functional recovery following rehabilitation after hemorrhagic and ischemic stroke. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2003; 84: 968–972. PMID: 12881818.
18. Kugler C., Altenhoner T., Lochner P., Ferbert A. Does age influence early recovery from ischemic stroke? A study from the Hessian Stroke Data Bank. J. Neurol. 2003; 250: 676–681. PMID: 12796828. DOI: 10.1007/s00415-003-1054-8.
19. Glymour M.M., Berkman L.F., Ertel K.A., et al. Lesion characteristics, NIH stroke scale, and functional recovery after stroke. Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2007; 86 (9): 725–733. PMID: 17709996. DOI: 10.1097/PHM.0b013e31813e0a32.
20. Johnston K.C., Wagner D.P., Haley E.C. et al. Combined clinical and imaging information as an early stroke outcome measure. Stroke. 2002; 33 (2): 466–472. PMID: 11823654.

References

1. Suslina Z.A., Varakin Yu.Ya. Klinicheskoe rukovodstvo po ranney diagnostike, lecheniyu i profilaktike sosudytykh zabolevaniy golovnoy mozga [Clinical guideline to early diagnostics, treatment and prevention of cerebrovascular diseases]. Moscow. MEDpress-inform. 2015. 440 p. (in Russ.).
2. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Krotenkova M.V. et al. [State-of-the-art neuroimaging techniques]. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2015; 9(4): 13–20 (in Russ.).
3. Kadykov A. S. Reabilitatsiya posle insul'ta. [Rehabilitation after stroke]. Moscow. Miklosh, 2003. 176 p. (in Russ.).
4. Johnson B.H., Bonafede M.M., Watson C. Short- and longer-term health-care resource utilization and costs associated with acute ischemic stroke. Clinicoecon. Outcomes Res. 2016; 8: 53–61. PMID: 26966382. DOI: 10.2147/CEOR.S95662.
5. Barrett K.M., Ding Y.H., Wagner, D.P. et al. Change in diffusion-weighted imaging infarct volume predicts neurologic outcome at 90 days. Results of the acute stroke accurate prediction (ASAP) trial serial imaging substudy. Stroke. 2009; 40: 2422–2427. PMID: 19443798. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.548933.
6. Menezes N.M., Ay H., Zhu M.W. et al. The real estate factor quantifying the impact of infarct location on stroke severity. Stroke. 2007; 38: 194–197. PMID: 17122428. DOI: 10.1161/01.STR.0000251792.76080.45.
7. Vogt G., Laage R., Shuaib A., Schneider A. Initial lesion volume is an independent predictor of clinical stroke outcome at day 90: an analysis of the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) database. Stroke. 2012; 43 (5): 1266–1272. PMID: 22403046. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.646570.
8. Cheng B., Forkert N.D., Zavaglia M. et al. Influence of stroke infarct location on functional outcome measured by the modified Rankin scale. Stroke. 2014; 45 (6): 1695–1702. PMID: 24781084. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005152.
9. Lo R., Gitelman D., Levy R. et al. Identification of critical areas for motor function recovery in chronic stroke subjects using voxel-based lesion symptom mapping. NeuroImage. 2010; 49: 9–18. PMID: 19716427. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.08.044.
10. Riley J. D., Le V., Der-Yeghian L. et al. Anatomy of stroke injury predicts gains from therapy. Stroke. 2011; 42(2): 421–426. PMID: 21164128. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.599340.
11. Schiemanck S.K., Kwakkel G., Post M.W. et al. Predicting long-term independency in activities of daily living after middle cerebral artery stroke: does information from MRI have added predictive value compared with clinical information? Stroke. 2006; 37 (4): 1050–1054. PMID: 16497980. DOI: 10.1161/01.STR.0000206462.09410.6f.
12. Zhu L.L., Lindenberg R., Alexander M.P., Schlaug G. Lesion load of the corticospinal tract predicts motor impairment in chronic stroke. Stroke. 2010; 41 (5): 910–915. PMID: 20378864. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.577023.
13. Binkofski F., Seitz R.J., Hacklander T. et al. Recovery of motor functions following hemiparetic stroke: a clinical and magnetic resonance-morphometric study. Cerebrovasc. Dis. 2001; 11 (3): 273–81. PMID: 11306779. DOI: 47650.
14. Hand P.J., Wardlaw J.M., Rivers C.S. et al. MR diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke. Neurology. 2006; 66 (8): 1159–1163. PMID: 16525124. DOI: 10.1212/01.wnl.0000202524.43850.81.
15. Menezes N.M., Ay H., Zhu M.W. et al. The real estate factor quantifying the impact of infarct location on stroke severity. Stroke. 2007; 38: 194–197. PMID: 17122428. DOI: 10.1161/01.STR.0000251792.76080.45.
16. Puig J., Pedraza S., Blasco G., et al. Acute damage to the posterior limb of the internal capsule on diffusion tensor tractography as an early imaging predictor of motor outcome after stroke. Am. J. Neuroradiol. 2011; 32 (5): 857–863. PMID: 21474629. DOI: 10.3174/ajnr.A2400.
17. Kelly P.J., Furie K.L., Shafqat S. et al. Functional recovery following rehabilitation after hemorrhagic and ischemic stroke. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2003; 84: 968–972. PMID: 12881818.
18. Kugler C., Altenhoner T., Lochner P., Ferbert A. Does age influence early recovery from ischemic stroke? A study from the Hessian Stroke Data Bank. J. Neurol. 2003; 250: 676–681. PMID: 12796828. DOI: 10.1007/s00415-003-1054-8.
19. Glymour M.M., Berkman L.F., Ertel K.A., et al. Lesion characteristics, NIH stroke scale, and functional recovery after stroke. Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2007; 86 (9): 725–733. PMID: 17709996. DOI: 10.1097/PHM.0b013e31813e0a32.
20. Johnston K.C., Wagner D.P., Haley E.C. et al. Combined clinical and imaging information as an early stroke outcome measure. Stroke. 2002; 33 (2): 466–472. PMID: 11823654.

21. Turhan N., Atalay A., Muderrisoglu H. Predictors of functional outcome in first-ever ischemic stroke: a special interest to ischemic subtypes, comorbidity and age. *NeuroRehabilitation*. 2009; 24 (4): 321–326. PMID: 19597269. DOI: 10.3233/NRE-2009-0485.
22. Farr T.D., Wegener S. Use of magnetic resonance imaging to predict outcome after stroke: a review of experimental and clinical evidence. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2010; 30 (4): 703–717. PMID: 20087362. DOI: 10.1038/jcbfm.2010.5.
23. Kim Y.S., Park S.S., Lee S.H. Reduced severity of strokes in patients with silent brain infarctions. *European Journal of Neurology* 2011, 18: 962–971. PMID: 21159068. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03282.x.
24. Meyer S., Verheyden G., Brinkmann N. et al. Functional and motor outcome 5 years after stroke is equivalent to outcome at 2 months: follow-up of the collaborative evaluation of rehabilitation in stroke across Europe. *Stroke*. 2015; 46 (6): 1613–9. PMID: 25953370. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009421.
25. Alexander L.D., Black S. E., Gao F. et al. Correlating lesion size and location to deficits after ischemic stroke: the influence of accounting for altered perinecrotic tissue and incidental silent infarcts. *Behavioral and brain functions*. 2010; 6:6. PMID: 20205779. DOI: 10.1186/1744-9081-6-6.
26. Nijboer T.C.W., Kollen B.J., Kwakkel G. The impact of recovery of visuo-spatial neglect on motor recovery of the upper paretic limb after stroke. *PLoS ONE*. 2014; 9 (6): e100584. PMID: 24950224. DOI: 10.1371/journal.pone.0100584.
27. Lansberg M.G., O'Brien M.W., Tong D.C. et al. Evolution of cerebral infarct volume assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Arch. Neurol*. 2001; 58 (4): 613–617. PMID: 11295992.
28. De Freitas G.R., De H. Christoph D., Bogousslavsky J. Topographic classification of ischemic stroke. *Handb. Clin. Neurol*. 2009; 93: 425–452. PMID: 18804663. DOI: 10.1016/S0072-9752(08)93022-0.
29. Zopf R., Fruhmman Berger M., Klose U., Karnath H.O. Perfusion imaging of the right perisylvian neural network in acute spatial neglect. *Front. Hum. Neurosc.* 2009; 3 (3): 15. PMID: 19680470. DOI: 10.3389/neuro.09.015.2009.
30. Maxton C., Dineen R.A., Padamsey R.C. et al. Don't neglect "neglect"—an update on post stroke neglect. *Int. J. Clin. Pract*. 2013; 67: 369–378. PMID: 23521329. DOI: 10.1111/ijcp.12058.
31. Punt T.D., Riddoch M.J. Motor neglect: implications for movement and rehabilitation following stroke. *Disabil. Rehabil*. 2006; 28: 857–864. PMID: 16777773. DOI: 10.1080/09638280500535025.
32. Добрынина Л.А., Кремнева Е.И., Коновалов Р.Н., Кадиков А.С. Функциональная реорганизация сенсомоторной коры при двигательных нарушениях различной выраженности у больных с хроническими супратенториальными инфарктами. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012; 6 (3): 4–13.
33. Cao Y., D'Olhaberriague L., Vikingstad E.M. et al. Pilot study of functional MRI to assess cerebral activation of motor function after poststroke hemiparesis. *Stroke*. 1998; 29 (1): 112–122. PMID: 9445338.
34. Cramer S.C., Crafton K.R. Somatotopy and movement representation sites following cortical stroke. *Exp. Brain Res*. 2006; 168 (1–2): 25–32. PMID: 16096783. DOI: 10.1007/s00221-005-0082-2.
35. Hanlon C.A., Buffington A.L., McKeown M.J. New brain networks are active after right MCA stroke when moving the ipsilesional arm. *Neurology*. 2005; 64 (1): 114–20. PMID: 15642913. DOI: 10.1212/01.WNL.0000148726.45458.A9.
36. Stinear C.M., Barber P.A., Smale P.R. et al. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain*. 2007; 130 (1): 170–80. PMID: 17148468. DOI: 10.1093/brain/awl333.
37. Ward N.S. Functional reorganization of the cerebral motor system after stroke. *Curr. Opin. Neurol*. 2004; 17 (6): 725–30. PMID: 15542982.
38. Zemke A.C., Heagerty P.J., Lee C., Cramer S.C. Motor cortex organization after stroke is related to side of stroke and level of recovery. *Stroke*. 2003; 34 (5): e23–8. PMID: 12677024. DOI: 10.1161/01.STR.0000065827.35634.5E.
39. Di Lazzaro V., Profice P., Pilato F. et al. Motor cortex plasticity predicts recovery in acute stroke. *Cerebral Cortex*. 2010; 20 (7): 1523–1528. PMID: 19805417. DOI: 10.1093/cercor/bhp216.
40. Fridman E.A., Hanakawa T., Chung M. et al. Reorganization of the human ipsilesional premotor cortex after stroke. *Brain*. 2004; 127 (4): 747–758. PMID: 14749291. DOI: 10.1093/brain/awh082.
41. Marshall R.S., Perera G.M., Lazar R.M. et al. Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke*. 2000; 31 (3): 656–661. PMID: 10700500.
42. Wang L., Yu C., Chen H. et al. Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke. *Brain*. 2010; 133 (4): 1224–1238. PMID: 20354002. DOI: 10.1093/brain/awq043.
43. James G.A., Lu Z.L., Van Meter J.W. et al. Changes in resting state effective connectivity in the motor network following rehabilitation of upper extremity poststroke paresis. *Topics in Stroke Rehabilitation*. 2009; 16 (4): 270–281. PMID: 19740732. DOI: 10.1310/tsr1604-270.
44. Park C.H., Chang W.H., Ohn S.H. et al. Longitudinal changes of resting-state functional connectivity during motor recovery after stroke. *Stroke*. 2011; 42 (5): 1357–1362. PMID: 21441147. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.596155.
45. Murase N., Duque J., Mazzocchio R., Cohen, L.G. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann. Neurol*. 2004; 55 (3): 400–409. PMID: 14991818. DOI: 10.1002/ana.10848.
46. Dijkhuizen R.M., Singhal A.B., Mandeville J.B. et al. Correlation between brain reorganization, ischemic damage, and neurologic status after transient fo-
21. Turhan N., Atalay A., Muderrisoglu H. Predictors of functional outcome in first-ever ischemic stroke: a special interest to ischemic subtypes, comorbidity and age. *NeuroRehabilitation*. 2009; 24 (4): 321–326. PMID: 19597269. DOI: 10.3233/NRE-2009-0485.
22. Farr T.D., Wegener S. Use of magnetic resonance imaging to predict outcome after stroke: a review of experimental and clinical evidence. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2010; 30 (4): 703–717. PMID: 20087362. DOI: 10.1038/jcbfm.2010.5.
23. Kim Y.S., Park S.S., Lee S.H. Reduced severity of strokes in patients with silent brain infarctions. *European Journal of Neurology* 2011, 18: 962–971. PMID: 21159068. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03282.x.
24. Meyer S., Verheyden G., Brinkmann N. et al. Functional and motor outcome 5 years after stroke is equivalent to outcome at 2 months: follow-up of the collaborative evaluation of rehabilitation in stroke across Europe. *Stroke*. 2015; 46 (6): 1613–9. PMID: 25953370. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009421.
25. Alexander L.D., Black S. E., Gao F. et al. Correlating lesion size and location to deficits after ischemic stroke: the influence of accounting for altered perinecrotic tissue and incidental silent infarcts. *Behavioral and brain functions*. 2010; 6:6. PMID: 20205779. DOI: 10.1186/1744-9081-6-6.
26. Nijboer T.C.W., Kollen B.J., Kwakkel G. The impact of recovery of visuo-spatial neglect on motor recovery of the upper paretic limb after stroke. *PLoS ONE*. 2014; 9 (6): e100584. PMID: 24950224. DOI: 10.1371/journal.pone.0100584.
27. Lansberg M.G., O'Brien M. W., Tong D. C. et al. Evolution of cerebral infarct volume assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Arch. Neurol*. 2001; 58 (4): 613–617. PMID: 11295992.
28. De Freitas G. R., De H. Christoph D., Bogousslavsky J. Topographic classification of ischemic stroke. *Handb. Clin. Neurol*. 2009; 93: 425–452. PMID: 18804663. DOI: 10.1016/S0072-9752(08)93022-0.
29. Zopf R., Fruhmman Berger M., Klose U., Karnath H.O. Perfusion imaging of the right perisylvian neural network in acute spatial neglect. *Front. Hum. Neurosc.* 2009; 3 (3): 15. PMID: 19680470. DOI: 10.3389/neuro.09.015.2009.
30. Maxton C., Dineen R.A., Padamsey R.C. et al. Don't neglect "neglect"—an update on post stroke neglect. *Int. J. Clin. Pract*. 2013; 67: 369–378. PMID: 23521329. DOI: 10.1111/ijcp.12058.
31. Punt T.D., Riddoch M.J. Motor neglect: implications for movement and rehabilitation following stroke. *Disabil. Rehabil*. 2006; 28: 857–864. PMID: 16777773. DOI: 10.1080/09638280500535025.
32. Dobrynina L.A., Kremneva E.I., Kononov R.N., Kadykov A.S. [Functional reorganization of the sensorimotor cortex in chronic hemispheric ischemic stroke patients with different severity of motor deficit]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2012; 3 (6): 4–13. (in Russ.).
33. Cao Y. D'Olhaberriague L., Vikingstad E.M. et al. Pilot study of functional MRI to assess cerebral activation of motor function after poststroke hemiparesis. *Stroke*. 1998; 29 (1): 112–122. PMID: 9445338.
34. Cramer S.C., Crafton K.R. Somatotopy and movement representation sites following cortical stroke. *Exp. Brain Res*. 2006; 168 (1–2): 25–32. PMID: 16096783. DOI: 10.1007/s00221-005-0082-2.
35. Hanlon C.A., Buffington A.L., McKeown M.J. New brain networks are active after right MCA stroke when moving the ipsilesional arm. *Neurology*. 2005; 64 (1): 114–20. PMID: 15642913. DOI: 10.1212/01.WNL.0000148726.45458.A9.
36. Stinear C. M., Barber P.A., Smale P.R. et al. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain*. 2007; 130 (1): 170–80. PMID: 17148468. DOI: 10.1093/brain/awl333.
37. Ward N.S. Functional reorganization of the cerebral motor system after stroke. *Curr. Opin. Neurol*. 2004; 17 (6): 725–30. PMID: 15542982.
38. Zemke A.C., Heagerty P.J., Lee C., Cramer S.C. Motor cortex organization after stroke is related to side of stroke and level of recovery. *Stroke*. 2003; 34 (5): e23–8. PMID: 12677024. DOI: 10.1161/01.STR.0000065827.35634.5E.
39. Di Lazzaro V., Profice P., Pilato F. et al. Motor cortex plasticity predicts recovery in acute stroke. *Cerebral Cortex*. 2010; 20 (7): 1523–1528. PMID: 19805417. DOI: 10.1093/cercor/bhp216.
40. Fridman E.A., Hanakawa T., Chung M. et al. Reorganization of the human ipsilesional premotor cortex after stroke. *Brain*. 2004; 127 (4): 747–758. PMID: 14749291. DOI: 10.1093/brain/awh082.
41. Marshall R.S., Perera G.M., Lazar R.M. et al. Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke*. 2000; 31 (3): 656–661. PMID: 10700500.
42. Wang L., Yu C., Chen H. et al. Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke. *Brain*. 2010; 133 (4): 1224–1238. PMID: 20354002. DOI: 10.1093/brain/awq043.
43. James G.A., Lu Z.L., Van Meter J.W. et al. Changes in resting state effective connectivity in the motor network following rehabilitation of upper extremity poststroke paresis. *Topics in Stroke Rehabilitation*. 2009; 16 (4): 270–281. PMID: 19740732. DOI: 10.1310/tsr1604-270.
44. Park C.H., Chang W.H., Ohn S.H. et al. Longitudinal changes of resting-state functional connectivity during motor recovery after stroke. *Stroke*. 2011; 42 (5): 1357–1362. PMID: 21441147. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.596155.
45. Murase N., Duque J., Mazzocchio R., Cohen, L.G. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann. Neurol*. 2004; 55 (3): 400–409. PMID: 14991818. DOI: 10.1002/ana.10848.
46. Dijkhuizen R.M., Singhal A.B., Mandeville J.B. et al. Correlation between brain reorganization, ischemic damage, and neurologic status after transient fo-

- cal cerebral ischemia in rats: a functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurosci.* 2003; 23 (2): 510–517. PMID: 12533611.
47. Saur D., Lange R., Baumgaertner A. et al. Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain.* 2006; 129 (6): 1371–1384. PMID: 16638796. DOI: 10.1093/brain/awl090.
48. Grau A.J., Weimar C., Buggle F. et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke.* 2001; 32: 2559–2566. PMID: 11692017.
49. Rehme A.K., Fink G.R., von Cramon D.Y., Grefkes C. The role of the contralesional motor cortex for motor recovery in the early days after stroke assessed with longitudinal FMRI. *Cereb. Cortex.* 2011; 21 (4): 756–768. PMID: 20801897. DOI: 10.1093/cercor/bhq140.
50. Bonakdarpour B., Parrish T.B., Thompson C.K. Hemodynamic response function in patients with stroke-induced aphasia: implications for fMRI data analysis. *Neuroimage.* 2007; 36 (2): 322–31. PMID: 17467297. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.02.035.
51. Добрынина Л.А. Возможности функциональной и структурной нейровизуализации в изучении восстановления двигательных функций после ишемического инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2011; 5(3): 53–61.
52. Добрынина Л.А., Коновалов Р.Н., Кремнева Е.И., Кадыков А.С. МРТ в оценке двигательного восстановления больных с хроническими супратенториальными инфарктами. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2012; 6 (2): 4–10.
53. Bigourdan A., Munsch F., Coupe P. et al. Early fiber number ratio is a surrogate of corticospinal tract integrity and predicts motor recovery after stroke. *Stroke.* 2016; 47 (4): 1053–9. PMID: 26979863. DOI: 10.1161/STROKEA-HA.115.011576.
54. Lindenberg R., Renga V., Zhu L.L. et al. Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke. *Neurology.* 2010; 74 (4): 280–7. PMID: 20101033. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ccc6d9.
55. Auriat A.M., Borich M.R., Snow N.J. et al. Comparing a diffusion tensor and non-tensor approach to white matter fiber tractography in chronic stroke. *Neuroimage Clin.* 2015; 7: 771–81. PMID: 25844329. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.03.007.
56. Jang S.H. Prediction of motor outcome for hemiparetic stroke patients using diffusion tensor imaging: A review. *NeuroRehabilitation.* 2010; 27 (4): 367–372. PMID: 21160127. DOI: 10.3233/NRE-2010-0621.
57. Lindenberg R., Zhu L.L., Ruber T., Schlaug G. Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging. *Hum. Brain Mapp.* 2012; 33 (5): 1040–51. PMID: 21538700. DOI: 10.1002/hbm.21266.
58. Radlinska B., Ghinani S., Leppert et al. Diffusion tensor imaging, permanent pyramidal tract damage, and outcome in subcortical stroke. *Neurology.* 2010; 75 (12): 1048–1054. PMID: 20855848. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f39aa0.
59. Globas C., Lam J. M., Zhang W. et al. Mesencephalic corticospinal atrophy predicts baseline deficit but not response to unilateral or bilateral arm training in chronic stroke. *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2011; 25 (1): 81–87. PMID: 20947492. DOI: 10.1177/1545968310382001.
60. Jo J.Y., Lee A., Kim M.S. et al. Prediction of motor recovery using quantitative parameters of motor evoked potential in patients with stroke. *Ann. Rehabil. Med.* 2016; 40 (5): 806–815. PMID: 27847710. DOI: 10.5535/arm.2016.40.5.806.
61. Choi T.W., Jang S.G., Yang S.N., Pyun S.B. Factors affecting the motor evoked potential responsiveness and parameters in patients with supratentorial stroke. *Ann. Rehabil. Med.* 2014; 38: 19–28. PMID: 24639922. DOI: 10.5535/arm.2014.38.1.19.
62. Kim G.W., Won Y.H., Park S.H. et al. Can motor evoked potentials be an objective parameter to assess extremity function at the acute or subacute stroke stage? *Ann. Rehabil. Med.* 2015; 39: 253–61. PMID: 25932422. DOI: 10.5535/arm.2015.39.2.253.
63. Nascimbeni A., Gaffuri A., Imazio P. Motor evoked potentials: prognostic value in motor recovery after stroke. *Funct. Neurol.* 2006; 21: 199–203. PMID: 17367579.
64. Rapisarda G., Bastings E., de Noordhout A.M. et al. Can motor recovery in stroke patients be predicted by early transcranial magnetic stimulation? *Stroke.* 1996; 27: 2191–6. PMID: 8969779.
65. Hendricks H.T., Pasman J.W., van Limbeek J., Zwarts M.J. Motor evoked potentials in predicting recovery from upper extremity paralysis after acute stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2003; 16: 265–71. PMID: 12865615. DOI: 71126.
66. Lee S.Y., Lim J.Y., Kang E.K. et al. Prediction of good functional recovery after stroke based on combined motor and somatosensory evoked potential findings. *J. Rehabil. Med.* 2010; 42: 16–20. PMID: 20111839. DOI: 10.2340/16501977-0475.
67. Pennisi G., Rapisarda G., Bella R. et al. Absence of response to early transcranial magnetic stimulation in ischemic stroke patients: prognostic value for hand motor recovery. *Stroke* 1999; 30: 2666–70. PMID: 10582994.
68. Song Z., Dang L., Zhou Y. et al. Why do stroke patients with negative motor evoked potential show poor limb motor function recovery? *Neural. Regen. Res.* 2013; 8: 2713–24. PMID: 25206582. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.29.003.
69. Rossini P.M., Burke D., Chen R. et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: basic principles and procedures for routine clinical and research application. *Clin. Neurophysiol.* 2015; 126: 1071–107. PMID: 25797650. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.001.
- cal cerebral ischemia in rats: a functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurosci.* 2003; 23 (2): 510–517. PMID: 12533611.
47. Saur D., Lange R., Baumgaertner A. et al. Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain.* 2006; 129 (6): 1371–1384. PMID: 16638796. DOI: 10.1093/brain/awl090.
48. Grau A.J., Weimar C., Buggle F. et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke.* 2001; 32: 2559–2566. PMID: 11692017.
49. Rehme A.K., Fink G.R., von Cramon D.Y., Grefkes C. The role of the contralesional motor cortex for motor recovery in the early days after stroke assessed with longitudinal FMRI. *Cereb. Cortex.* 2011; 21 (4): 756–768. PMID: 20801897. DOI: 10.1093/cercor/bhq140.
50. Bonakdarpour B., Parrish T.B., Thompson C.K. Hemodynamic response function in patients with stroke-induced aphasia: implications for fMRI data analysis. *Neuroimage.* 2007; 36 (2): 322–31. PMID: 17467297. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.02.035.
51. Dobrynya L.A. [Functional MRI study: passive motor paradigm in the assessment of sensorimotor system]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2011; 5(3): 53–61. (in Russ.).
52. Dobrynya L.A., Kononov R.N., Kremneva E.I., Kadykov A.S. [MRI in the assessment of motor function restoration in patients with chronic supratentorial infarction]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2012; 6(2): 4–10. (in Russ.).
53. Bigourdan A., Munsch F., Coupe P. et al. Early fiber number ratio is a surrogate of corticospinal tract integrity and predicts motor recovery after stroke. *Stroke.* 2016; 47 (4): 1053–9. PMID: 26979863. DOI: 10.1161/STROKEA-HA.115.011576.
54. Lindenberg R., Renga V., Zhu L.L. et al. Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke. *Neurology.* 2010; 74 (4): 280–7. PMID: 20101033. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ccc6d9.
55. Auriat A.M., Borich M.R., Snow N.J. et al. Comparing a diffusion tensor and non-tensor approach to white matter fiber tractography in chronic stroke. *Neuroimage Clin.* 2015; 7: 771–81. PMID: 25844329. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.03.007.
56. Jang S.H. Prediction of motor outcome for hemiparetic stroke patients using diffusion tensor imaging: A review. *NeuroRehabilitation.* 2010; 27 (4): 367–372. PMID: 21160127. DOI: 10.3233/NRE-2010-0621.
57. Lindenberg R., Zhu L.L., Ruber T., Schlaug G. Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging. *Hum. Brain Mapp.* 2012; 33 (5): 1040–51. PMID: 21538700. DOI: 10.1002/hbm.21266.
58. Radlinska B., Ghinani S., Leppert et al. Diffusion tensor imaging, permanent pyramidal tract damage, and outcome in subcortical stroke. *Neurology.* 2010; 75 (12): 1048–1054. PMID: 20855848. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f39aa0.
59. Globas C., Lam J. M., Zhang W. et al. Mesencephalic corticospinal atrophy predicts baseline deficit but not response to unilateral or bilateral arm training in chronic stroke. *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2011; 25 (1): 81–87. PMID: 20947492. DOI: 10.1177/1545968310382001.
60. Jo J.Y., Lee A., Kim M.S. et al. Prediction of motor recovery using quantitative parameters of motor evoked potential in patients with stroke. *Ann. Rehabil. Med.* 2016; 40 (5): 806–815. PMID: 27847710. DOI: 10.5535/arm.2016.40.5.806.
61. Choi T.W., Jang S.G., Yang S.N., Pyun S.B. Factors affecting the motor evoked potential responsiveness and parameters in patients with supratentorial stroke. *Ann. Rehabil. Med.* 2014; 38: 19–28. PMID: 24639922. DOI: 10.5535/arm.2014.38.1.19.
62. Kim G.W., Won Y.H., Park S.H. et al. Can motor evoked potentials be an objective parameter to assess extremity function at the acute or subacute stroke stage? *Ann. Rehabil. Med.* 2015; 39: 253–61. PMID: 25932422. DOI: 10.5535/arm.2015.39.2.253.
63. Nascimbeni A., Gaffuri A., Imazio P. Motor evoked potentials: prognostic value in motor recovery after stroke. *Funct. Neurol.* 2006; 21: 199–203. PMID: 17367579.
64. Rapisarda G., Bastings E., de Noordhout A.M. et al. Can motor recovery in stroke patients be predicted by early transcranial magnetic stimulation? *Stroke.* 1996; 27: 2191–6. PMID: 8969779.
65. Hendricks H.T., Pasman J.W., van Limbeek J., Zwarts M.J. Motor evoked potentials in predicting recovery from upper extremity paralysis after acute stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2003; 16: 265–71. PMID: 12865615. DOI: 71126.
66. Lee S.Y., Lim J.Y., Kang E.K. et al. Prediction of good functional recovery after stroke based on combined motor and somatosensory evoked potential findings. *J. Rehabil. Med.* 2010; 42: 16–20. PMID: 20111839. DOI: 10.2340/16501977-0475.
67. Pennisi G., Rapisarda G., Bella R. et al. Absence of response to early transcranial magnetic stimulation in ischemic stroke patients: prognostic value for hand motor recovery. *Stroke* 1999; 30: 2666–70. PMID: 10582994.
68. Song Z., Dang L., Zhou Y. et al. Why do stroke patients with negative motor evoked potential show poor limb motor function recovery? *Neural. Regen. Res.* 2013; 8: 2713–24. PMID: 25206582. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.29.003.
69. Rossini P.M., Burke D., Chen R. et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: basic principles and procedures for routine clinical and research application. *Clin. Neurophysiol.* 2015; 126: 1071–107. PMID: 25797650. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.001.

70. Hallett M., Chen R., Ziemann U., Cohen L.G. Reorganization in motor cortex in amputees and in normal volunteers after ischemic limb deafferentation. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 51: 183–7. PMID: 10590950.
71. Nardone R., Tezzon F. Inhibitory and excitatory circuits of cerebral cortex after ischaemic stroke: prognostic value of the transcranial magnetic stimulation. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 2002; 42: 131–6. PMID: 11977426.
72. Gale S.D., Pearson C.M. Neuroimaging predictors of stroke outcome: implications for neurorehabilitation. *NeuroRehabilitation*. 2012; 31 (3): 331–44. PMID: 23001879. DOI: 10.3233/NRE-2012-0800.
73. Doyle K.P. Simon R.P., Stenzel-Poore, M.P. Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology*. 2008; 55(3): 310–318. PMID: 18308346. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2008.01.005.
74. Inoue Y., Matsumura Y., Fukuda T. et al. MR imaging of Wallerian degeneration in the brainstem: temporal relationships. *Am. J. Neuroradiol.* 1990; 11 (5): 897–902. PMID: 2120993.
75. Kuhn M. J., Mikulis D. J., Ayoub D. M. et al. Wallerian degeneration after cerebral infarction: evaluation with sequential MR imaging. *Radiology*. 1989; 172 (1): 179–182. PMID: 2740501. DOI: 10.1148/radiology.172.1.2740501.
76. DeVetten G., Coutts S.B., Hill M.D. et al. Acute corticospinal tract Wallerian degeneration is associated with stroke outcome. *Stroke*. 2010; 41 (4): 751–756. PMID: 20203322. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.573287.
77. Thomalla G., Glauche V., Kuch M. A. et al. Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke. *NeuroImage*. 2004; 22 (4): 1767–1774. PMID: 15275932. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.03.041.
78. Matsusue E., Sugihara S., Fujii S. et al. Wallerian degeneration of the corticospinal tracts: postmortem MR-pathologic correlations. *Acta Radiologica*. 2007; 48 (6): 690–694. PMID: 17611880. DOI: 10.1080/02841850701342112.
79. Schiemanck S.K., Kwakkel G., Post M.W. et al. Impact of internal capsule lesions on outcome of motor hand function at one year post-stroke. *J. Rehabil. Med.* 2008; 40: 96–101. PMID: 18509572. DOI: 10.2340/16501977-0130.
80. Copen W.A., Schaefer P.W., Wu O. MR perfusion imaging in acute ischemic stroke. *Neuroimaging Clinics of North America*. 2011; 21 (2): 259–283. PMID: 21640299. DOI: 10.1016/j.nic.2011.02.007.
81. Muir K.W., Buchan A., von Kummer R. et al. Imaging of acute stroke. *Lancet. Neurol.* 2006; 5 (9): 755–768. PMID: 16914404. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70545-2.
82. Кротенкова М.В., Суслин А.С., Танащян М.М. и др. Диффузионно-взвешенная МРТ и МРТ-перфузия в остром периоде ишемического инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2009; 3 (3): 11–18.
83. Latchaw R.E., Alberts M.J., Lev M.H. et al. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*. 2009; 40 (11): 3646–3678. PMID: 19797189. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.192616.
84. Аблякимов Р.Э., Ануфриев П.Л., Танащян М.М. Патогенетические подтипы инсульта и критерии их диагностики у больных с ишемической болезнью сердца и церебральным атеросклерозом (клинико-морфологическое исследование). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2016; 10(4): 5–10.
85. Jackson C., Sudlow C. Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts. *Stroke*. 2005; 36 (4): 891–901. PMID: 15761206. DOI: 10.1161/01.STR.0000157949.34986.30.
86. Moncayo J., Devuyst G., Van Melle G., Bogousslavsky J. Coexisting causes of ischemic stroke. *Arch. Neurol.* 2000; 57 (8): 1139–44. PMID: 10927793.
87. Schulz U.G., Rothwell P.M. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies. *Stroke*. 2003; 34 (8): 2050–9. PMID: 12829866. DOI: 10.1161/01.STR.0000079818.08343.8C.
88. Di Tullio M.R., Zwas D.R., Sacco R.L. et al. Left ventricular mass and geometry and the risk of ischemic stroke. 2003; 34(10): 2380–4. PMID: 12958319. DOI: 10.1161/01.STR.0000089680.77236.60.
89. Giaquinto S., Ferrara I., Muschera R. et al. The effects of atrial fibrillation on functional recovery in post-stroke patients. *Disabil. Rehabil.* 2001; 23 (5): 204–8. PMID: 11336378.
90. Karatas M., Dilek A., Erkan H. et al. Functional outcome in stroke patients with atrial fibrillation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2000; 81(8): 1025–9. PMID: 10943749.
91. Tegos T.J., Kalodiki E., Sabetai M.M., Nicolaides A.N. Stroke: pathogenesis, investigations, and prognosis – part II of III. *Angiology*. 2000 Nov; 51(11): 885–94. PMID: 11103857.
92. Bamford J., Sandercock P., Dennis M. et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991; 337 (8756): 1521–6. PMID: 1675378.
93. Lieberman D. Rehabilitation following stroke in patients aged 85 and above. *J. Rehabil. Res. Dev.* 2005; 42(1): 47–53. PMID: 15742249.
94. Mead G.E., Shingler H., Farrell A. et al. Carotid disease in acute stroke. *Age Ageing*. 1998; 27(6): 677–82. PMID: 10408660.
95. Roth E.J., Mueller K., Green D. Stroke rehabilitation outcome: impact of coronary artery disease. *Stroke*. 1988; 19 (1): 42–7. PMID: 3336900.
96. Acciarresi M., Caso V., Venti M. et al. First-ever stroke and outcome in pa-
70. Hallett M., Chen R., Ziemann U., Cohen L.G. Reorganization in motor cortex in amputees and in normal volunteers after ischemic limb deafferentation. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 51: 183–7. PMID: 10590950.
71. Nardone R., Tezzon F. Inhibitory and excitatory circuits of cerebral cortex after ischaemic stroke: prognostic value of the transcranial magnetic stimulation. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 2002; 42: 131–6. PMID: 11977426.
72. Gale S.D., Pearson C.M. Neuroimaging predictors of stroke outcome: implications for neurorehabilitation. *NeuroRehabilitation*. 2012; 31 (3): 331–44. PMID: 23001879. DOI: 10.3233/NRE-2012-0800.
73. Doyle K.P. Simon R.P., Stenzel-Poore, M.P. Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology*. 2008; 55(3): 310–318. PMID: 18308346. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2008.01.005.
74. Inoue Y., Matsumura Y., Fukuda T. et al. MR imaging of Wallerian degeneration in the brainstem: temporal relationships. *Am. J. Neuroradiol.* 1990; 11 (5): 897–902. PMID: 2120993.
75. Kuhn M. J., Mikulis D. J., Ayoub D. M. et al. Wallerian degeneration after cerebral infarction: evaluation with sequential MR imaging. *Radiology*. 1989; 172 (1): 179–182. PMID: 2740501. DOI: 10.1148/radiology.172.1.2740501.
76. DeVetten G., Coutts S.B., Hill M.D. et al. Acute corticospinal tract Wallerian degeneration is associated with stroke outcome. *Stroke*. 2010; 41 (4): 751–756. PMID: 20203322. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.573287.
77. Thomalla G., Glauche V., Kuch M. A. et al. Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke. *NeuroImage*. 2004; 22 (4): 1767–1774. PMID: 15275932. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.03.041.
78. Matsusue E., Sugihara S., Fujii S. et al. Wallerian degeneration of the corticospinal tracts: postmortem MR-pathologic correlations. *Acta Radiologica*. 2007; 48 (6): 690–694. PMID: 17611880. DOI: 10.1080/02841850701342112.
79. Schiemanck S.K., Kwakkel G., Post M.W. et al. Impact of internal capsule lesions on outcome of motor hand function at one year post-stroke. *J. Rehabil. Med.* 2008; 40: 96–101. PMID: 18509572. DOI: 10.2340/16501977-0130.
80. Copen W.A., Schaefer P.W., Wu O. MR perfusion imaging in acute ischemic stroke. *Neuroimaging Clinics of North America*. 2011; 21 (2): 259–283. PMID: 21640299. DOI: 10.1016/j.nic.2011.02.007.
81. Muir K.W., Buchan A., von Kummer R. et al. Imaging of acute stroke. *Lancet. Neurol.* 2006; 5 (9): 755–768. PMID: 16914404. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70545-2.
82. Кротенкова М.В., Суслин А.С., Танащян М.М. и др. [Diffusion-weighted MRI and MRI-perfusion in the acute period of ischemic stroke]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2009; 3(3): 11–18. (in Russ.).
83. Latchaw R.E., Alberts M.J., Lev M.H. et al. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*. 2009; 40 (11): 3646–3678. PMID: 19797189. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.192616.
84. Ablyakimov R.E., Anufriev P.L., Tanashyan M.M. [Pathogenic stroke subtypes and their diagnostic criteria in patients with ischemic heart disease and intracranial atherosclerosis: a clinical morphological study]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2016; 10(4): 5–10. (in Russ.).
85. Jackson C., Sudlow C. Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts. *Stroke*. 2005; 36 (4): 891–901. PMID: 15761206. DOI: 10.1161/01.STR.0000157949.34986.30.
86. Moncayo J., Devuyst G., Van Melle G., Bogousslavsky J. Coexisting causes of ischemic stroke. *Arch. Neurol.* 2000; 57 (8): 1139–44. PMID: 10927793.
87. Schulz U.G., Rothwell P.M. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies. *Stroke*. 2003; 34 (8): 2050–9. PMID: 12829866. DOI: 10.1161/01.STR.0000079818.08343.8C.
88. Di Tullio M.R., Zwas D.R., Sacco R.L. et al. Left ventricular mass and geometry and the risk of ischemic stroke. 2003; 34(10): 2380–4. PMID: 12958319. DOI: 10.1161/01.STR.0000089680.77236.60.
89. Giaquinto S., Ferrara I., Muschera R. et al. The effects of atrial fibrillation on functional recovery in post-stroke patients. *Disabil. Rehabil.* 2001; 23 (5): 204–8. PMID: 11336378.
90. Karatas M., Dilek A., Erkan H. et al. Functional outcome in stroke patients with atrial fibrillation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2000; 81(8): 1025–9. PMID: 10943749.
91. Tegos T.J., Kalodiki E., Sabetai M.M., Nicolaides A.N. Stroke: pathogenesis, investigations, and prognosis – part II of III. *Angiology*. 2000 Nov; 51(11): 885–94. PMID: 11103857.
92. Bamford J., Sandercock P., Dennis M. et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991; 337 (8756): 1521–6. PMID: 1675378.
93. Lieberman D. Rehabilitation following stroke in patients aged 85 and above. *J. Rehabil. Res. Dev.* 2005; 42(1): 47–53. PMID: 15742249.
94. Mead G.E., Shingler H., Farrell A. et al. Carotid disease in acute stroke. *Age Ageing*. 1998; 27(6): 677–82. PMID: 10408660.
95. Roth E.J., Mueller K., Green D. Stroke rehabilitation outcome: impact of coronary artery disease. *Stroke*. 1988; 19 (1): 42–7. PMID: 3336900.
96. Acciarresi M., Caso V., Venti M. et al. First-ever stroke and outcome in patients admitted to Perugia Stroke Unit: predictors for death, dependency, and

- tients admitted to Perugia Stroke Unit: predictors for death, dependency, and recurrence of stroke within the first three months. *Clin. Exp. Hypertens.* 2006; 28 (3–4): 287–94. PMID: 16833036.
97. Boon A., Lodder J., Heuts-van Raak L., Kessels F. Silent brain infarcts in 755 consecutive patients with a first-ever supratentorial ischemic stroke. Relationship with index-stroke subtype, vascular risk factors, and mortality. *Stroke* 1994; 25: 2384–2390. PMID: 7974577.
98. Di Carlo A., Lamassa M., Baldereschi M. et al. Risk factors and outcome of subtypes of ischemic stroke. Data from a multicenter multinational hospital-based registry. *J. Neurol. Sci.* 2006; 15; 244 (1–2): 143–50. PMID: 16530226. DOI: 10.1016/j.jns.2006.01.016.
99. Liu M., Domen K., Chino N. Comorbidity measures for stroke outcome research: a preliminary study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1997; 78 (2): 166–72. PMID: 9041898.
100. Marengoni A., Cossi S., De Martinis M. et al. Adverse outcomes in older hospitalized patients: the role of multidimensional geriatric assessment. *Aging. Clin. Exp. Res.* 2003; 15 (1): 32–7. PMID: 12841416.
101. Patrick L., Knoefel F., Gaskowski P., Rexroth D., Medical comorbidity and rehabilitation efficiency in geriatric inpatients. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2001; 49 (11): 1471–7. PMID: 11890585.
102. Sharma J.C., Fletcher S., Vassallo M., Ross I. Cardiovascular disease and outcome of acute stroke: influence of preexisting cardiac failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2000; 2 (2): 145–50. PMID: 10856727.
103. Pantoni L. Pathophysiology of age-related cerebral white matter changes. *Cerebrovasc. Dis.* 2002; 13 (2): 7–10. PMID: 11901236. DOI: 49143.
104. Vermeer S.E., Longstreth W.T., Koudstaal P.J. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet. Neurol.* 2007; 6: 611–619. PMID: 17582361. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70170-9.
105. Roob G., Schmidt R., Kapeller P. et al. MRI evidence of past cerebral microbleeds in a healthy elderly population. *Neurology.* 1999; 52: 991–994. PMID: 10102418.
106. de Leeuw F.E., de Groot J.C., Oudkerk M. et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain.* 2002; 125: 765–772. PMID: 11912110.
107. Vermeer S.E., Koudstaal P.J., Oudkerk M. et al. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke.* 2002; 33: 21–25. PMID: 11779883.
108. Kuller L.H., Longstreth W.T., Arnold A.M. et al. White matter hyperintensity on cranial magnetic resonance imaging: a predictor of stroke. *Stroke.* 2004; 35: 1821–1825. PMID: 15178824. DOI: 10.1161/01.STR.0000132193.35955.69.
109. Vermeer S.E., Prins N.D., den Heijer T. et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1215–1222. PMID: 12660385. DOI: 10.1056/NEJMoa022066.
110. Steffens D.C., Helms M.J., Krishnan K.R., Burke G.L. Cerebrovascular disease and depression symptoms in the cardiovascular health study. *Stroke.* 1999; 30: 2159–2166. PMID: 10512922.
111. Adachi T., Kobayashi S., Yamaguchi S. Frequency and pathogenesis of silent subcortical brain infarction in acute first-ever ischemic stroke. *Intern. Med.* 2002; 41: 103–108. PMID: 11868595.
112. Briley D.P., Haroon S., Sergeant S.M., Thomas S. Does leukoaraiosis predict morbidity and mortality? *Neurology.* 2000; 54: 90–94. PMID: 10636131.
113. Lee S.H., Kim B.J., Ryu W.S. et al. White matter lesions and poor outcome after intracerebral hemorrhage: a nationwide cohort study. *Neurology.* 2010; 74: 1502–1510. PMID: 20458066. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181dd425a.
114. Moncayo J., de Freitas G. R., Bogousslavsky J. et al. Do transient ischemic attacks have a neuroprotective effect? *Neurology.* 2000; 54: 2089–2094. PMID: 10851368.
- recurrence of stroke within the first three months. *Clin. Exp. Hypertens.* 2006; 28 (3–4): 287–94. PMID: 16833036.
97. Boon A., Lodder J., Heuts-van Raak L., Kessels F. Silent brain infarcts in 755 consecutive patients with a first-ever supratentorial ischemic stroke. Relationship with index-stroke subtype, vascular risk factors, and mortality. *Stroke* 1994; 25: 2384–2390. PMID: 7974577.
98. Di Carlo A., Lamassa M., Baldereschi M. et al. Risk factors and outcome of subtypes of ischemic stroke. Data from a multicenter multinational hospital-based registry. *J. Neurol. Sci.* 2006; 15; 244 (1–2): 143–50. PMID: 16530226. DOI: 10.1016/j.jns.2006.01.016.
99. Liu M., Domen K., Chino N. Comorbidity measures for stroke outcome research: a preliminary study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1997; 78 (2): 166–72. PMID: 9041898.
100. Marengoni A., Cossi S., De Martinis M. et al. Adverse outcomes in older hospitalized patients: the role of multidimensional geriatric assessment. *Aging. Clin. Exp. Res.* 2003; 15 (1): 32–7. PMID: 12841416.
101. Patrick L., Knoefel F., Gaskowski P., Rexroth D., Medical comorbidity and rehabilitation efficiency in geriatric inpatients. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2001; 49 (11): 1471–7. PMID: 11890585.
102. Sharma J.C., Fletcher S., Vassallo M., Ross I. Cardiovascular disease and outcome of acute stroke: influence of preexisting cardiac failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2000; 2 (2): 145–50. PMID: 10856727.
103. Pantoni L. Pathophysiology of age-related cerebral white matter changes. *Cerebrovasc. Dis.* 2002; 13 (2): 7–10. PMID: 11901236. DOI: 49143.
104. Vermeer S.E., Longstreth W.T., Koudstaal P.J. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet. Neurol.* 2007; 6: 611–619. PMID: 17582361. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70170-9.
105. Roob G., Schmidt R., Kapeller P. et al. MRI evidence of past cerebral microbleeds in a healthy elderly population. *Neurology.* 1999; 52: 991–994. PMID: 10102418.
106. de Leeuw F.E., de Groot J.C., Oudkerk M. et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain.* 2002; 125: 765–772. PMID: 11912110.
107. Vermeer S.E., Koudstaal P.J., Oudkerk M. et al. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke.* 2002; 33: 21–25. PMID: 11779883.
108. Kuller L.H., Longstreth W.T., Arnold A.M. et al. White matter hyperintensity on cranial magnetic resonance imaging: a predictor of stroke. *Stroke.* 2004; 35: 1821–1825. PMID: 15178824. DOI: 10.1161/01.STR.0000132193.35955.69.
109. Vermeer S.E., Prins N.D., den Heijer T. et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1215–1222. PMID: 12660385. DOI: 10.1056/NEJMoa022066.
110. Steffens D.C., Helms M.J., Krishnan K.R., Burke G.L. Cerebrovascular disease and depression symptoms in the cardiovascular health study. *Stroke.* 1999; 30: 2159–2166. PMID: 10512922.
111. Adachi T., Kobayashi S., Yamaguchi S. Frequency and pathogenesis of silent subcortical brain infarction in acute first-ever ischemic stroke. *Intern. Med.* 2002; 41: 103–108. PMID: 11868595.
112. Briley D.P., Haroon S., Sergeant S.M., Thomas S. Does leukoaraiosis predict morbidity and mortality? *Neurology.* 2000; 54: 90–94. PMID: 10636131.
113. Lee S.H., Kim B.J., Ryu W.S. et al. White matter lesions and poor outcome after intracerebral hemorrhage: a nationwide cohort study. *Neurology.* 2010; 74: 1502–1510. PMID: 20458066. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181dd425a.
114. Moncayo J., de Freitas G. R., Bogousslavsky J. et al. Do transient ischemic attacks have a neuroprotective effect? *Neurology.* 2000; 54: 2089–2094. PMID: 10851368.

Информация об авторах: Бархатов Юрий Дмитриевич – асп. 3-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-17, факс: +7 (495) 490-22-10; e-mail: yuri-mozg110889@yandex.ru; Кадыков А.С. – главн. науч. сотр. 3-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН.

Information about the authors: Yuriy D. Barkhatov, PhD Student, Research Center of Neurology, Russia, 125367, Moscow, Volokolamskoe sh., 80. Tel. +7 (495) 490-24-17. E-mail: yuri-mozg110889@yandex.ru; Albert S. Kadykov, D. Sci (Med.), Prof., Senior Researcher, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

Для цитирования: Бархатов Ю.Д., Кадыков А.С. Прогностические факторы восстановления нарушенных в результате ишемического инсульта двигательных функций. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(1): 80–89.

For citation: Barkhatov Yu.D., Kadykov A.S. [Prognostic factors for recovery of motor dysfunction following ischemic stroke]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017; 11(1): 80–89. (In Russ.)



Научный
ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ



Вторая Московская
международная конференция

«Неинвазивная стимуляция и функциональное картирование мозга»

25 - 27 мая 2017

Москва, Россия

С 25 по 27 мая 2017 года в Москве состоится II Международная Конференция
«Неинвазивная стимуляция и функциональное картирование мозга».

Председатель Конференции – академик РАН М.А. Пирадов (Научный центр неврологии, Москва, Россия).

Сопредседатель Конференции – академик РАН А.П. Кулешов (Сколковский Институт науки и технологий, Москва, Россия).

Почетный сопредседатель Конференции – Prof. M. Massimini (University of Milan, Milan, Italy).

Основные направления и ключевые темы Конференции:

- Терапевтическая неинвазивная стимуляция мозга: от эффекта в исследованиях к эффективности в клинической практике.
- Способы и подходы к увеличению эффективности терапевтической неинвазивной стимуляции.
- Мультимодальное функциональное картирование мозга (ТМС, ТМС-ЭЭГ, фМРТ, МЭГ и др.).
- Сознание: от восстановления к измерению.
- Картирование моторной коры, речи и когнитивных функций.
- Предоперационное картирование головного мозга.
- Этика и безопасность неинвазивной стимуляции и картирования мозга.

По итогам Конференции планируется издание **сборника тезисов, цитируемого РИНЦ**. Лучшие работы будут опубликованы в очередном номере журнала «Анналы клинической и экспериментальной неврологии» в виде статей.

В рамках Конференции 27 мая 2017 года на базе Научного центра неврологии будут проведены **мастер-классы** по транскраниальной магнитной стимуляции и обработке данных функциональной МРТ.

Подробнее о Конференции Вы можете узнать на официальном сайте: <http://brain-stim-conf.ru/>

Место проведения:

25-26 мая: г. Москва, гостиница "Измайлово Вега" (Измайловское ш., 71, 3В)

27 мая (мастер-классы): г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

Рабочие языки: русский, английский (синхронный перевод будет доступен 25-26 мая)

Организатор Конференции:

ФГБНУ «Научный центр неврологии»

По вопросам участия в Конференции:

conf2017@neurology.ru

Юлия Пешкова

Тел.: +7 (495) 646 01 55 доб. 146

IV Национальный Конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений

с международным участием

11-13 сентября 2017,
Москва, гостиница «Космос»

С 11 по 13 сентября 2017 года в Москве состоится IV Национальный Конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием). Эта проблематика традиционно остается одной из наиболее актуальных в современной медицине, что связано с возраст-зависимым характером нейродегенеративных заболеваний и неуклонным увеличением продолжительности жизни населения ведущих стран мира. Согласно прогнозам ВОЗ, неврологические и психические болезни, особенно развивающиеся во второй половине жизни, по числу больных и финансовым затратам на лечение и реабилитацию в ближайшие 10-15 лет переместятся на первое место, опередив сердечно-сосудистую и онкологическую патологию. Поэтому предстоящий Конгресс призван обсудить важнейшие вопросы болезни Паркинсона и других двигательных расстройств в свете сложных проблем, стоящих перед обществом и системой здравоохранения. На одной площадке соберутся ведущие ученые – специалисты в области клинических дисциплин (неврология, нейрохирургия, лучевая и функциональная диагностика, реабилитология) и фундаментальных нейронаук, а также практикующие врачи, организаторы здравоохранения, аспиранты, представители пациентских организаций.

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ КОНГРЕССА:

- ▶ История изучения болезни Паркинсона и расстройств движений;
- ▶ Ранние биомаркеры болезни Паркинсона;
- ▶ Клинический полиморфизм болезни Паркинсона;
- ▶ Современные технологии нейромодуляции в лечении болезни Паркинсона;
- ▶ Возможности персонализированной фармакотерапии болезни Паркинсона;
- ▶ Реабилитация при расстройствах движений;
- ▶ Новые генетические и клеточные технологии при расстройствах движений;
- ▶ Инновационные подходы к лечению расстройств движений: от эксперимента к клинике.

Конгресс 2017 года, приуроченный к 200-летию классического «Эссе о дрожательном параличе» Джеймса Паркинсона, 160-летию со дня рождения В.М. Бехтерева, 125-летию со дня рождения К.Н. Третьякова и 50-летию начала лечения болезни Паркинсона леводопой, будет отличаться своим историческим контекстом. Также в программу мероприятия войдет очередная Школа Международного общества двигательных расстройств (MDS), тема которой: «Аксиальные двигательные расстройства при болезни Паркинсона».

На мероприятии будет показан весь спектр новейших достижений в области диагностики и лечения пациентов с двигательными расстройствами. Всего ожидается более 1000 специалистов из разных регионов России и зарубежья.

Организаторы: Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, Научный центр неврологии.

Подробная информация о Конгрессе: www.parkinson-congress.ru

Место проведения: г. Москва, Проспект Мира, 150, гостиница «Космос»

По вопросам участия в Конгрессе обращайтесь:

Инна Фисенко Тел.: +7 (495) 646 01 55 доб. 194

e-mail: parkinson-congress@ctogroup.ru

ПРЕМИЯ

имени профессора

П.Я. ГАПОНЮКА

в области сосудистой патологии мозга



В память об известном российском ученом, докторе медицинских наук, профессоре Петре Яковлевиче Гапонюке Совет директоров компании ФИРН М и родные Петра Яковлевича совместно с ФГБНУ «Научный центр неврологии» в июне 2011 года приняли решение об учреждении Премии имени Профессора П.Я. Гапонюка в области сосудистой патологии мозга.

Премия является фактом признания заслуг отечественных ученых и специалистов перед российским обществом. Лицам, удостоенным Премии, вручаются денежное вознаграждение, диплом лауреата Премии и памятная награда. Соискатели Премии – отдельные лица и коллективы, исследования которых внесли значительный вклад в развитие учения о сосудистой патологии мозга, а также в разработку образцов медицинского оборудования, лекарственных препаратов, методов диагностики, лечения и профилактики сосудистых заболеваний мозга.

В 2011 году состоялось первое вручение Премии имени Профессора П.Я. Гапонюка в рамках II Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии». В 2013 году в рамках III Всероссийской конференции с международным участием НЕЙРОИНФЕКЦИИ состоялось второе вручение Премии имени Профессора П.Я. Гапонюка. Третье вручение премии состоялось в 2015 году в рамках III Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии».

За все годы проведения Премии, Лауреатами Премии стали сотрудники: Казанского государственного медицинского университета, Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Ярославской государственной медицинской академии, Ульяновского государственного университета, ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, Южно-Уральского государственного медицинского университета, Института последипломного образования Башкирского государственного медицинского университета, Новосибирского

государственного медицинского университета, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, Регионального сосудистого центра Свердловской областной клинической больницы №1 и Уральского государственного медицинского Университета (УГМУ).

Петр Яковлевич Гапонюк родился 8 июня 1941 года в г. Киеве в семье потомственных медиков и с ранних лет связывал свое будущее с медициной. Сфера научных интересов Профессора Петра Яковлевича Гапонюка включала в себя широкий спектр проблем здравоохранения. Так, П.Я. Гапонюк достиг выдающихся результатов в области диагностики. Он разработал методы фармакоангиографии при помощи тканевого гормона брадикинина и предложил дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных новообразований с помощью данного метода. Совместно с талантливым биохимиком Д.Б. Сапрыгиным разработана методика диагностики инфаркта миокарда, основанная на биохимических исследованиях крови. Профессор П.Я. Гапонюк – основатель научной школы физиорефлексотерапии, ученый, который обосновал механизмы лечебного действия электромагнитных волн миллиметрового диапазона нетепловой интенсивности. П.Я. Гапонюк широко известен также как специалист по акупунктурной терапии. Под его руководством были созданы и запущены в производство не имеющие мировых аналогов препараты на основе интерферона: противовирусное средство Гриппферон, глазные капли Офтальмоферон и противогерпетическая мазь Герпферон. В общей сложности он разработал более 30 новых лекарственных средств, большая часть которых – оригинальные препараты. Последние месяцы своей жизни Петр Яковлевич изучал материалы для создания препарата, способствующего предотвращению сосудистых нарушений мозга. Премия имени Профессора П.Я. Гапонюка учреждена, чтобы продолжить дело талантливого человека и ученого.



РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ RUSSIAN HEALTH CARE WEEK

4–8 декабря 2017



За здоровую жизнь

VIII Международный форум по профилактике
неинфекционных заболеваний и формированию
здорового образа жизни



Здравоохранение

27-я международная выставка
«Здравоохранение, медицинская техника
и лекарственные препараты»



Здоровый образ жизни

11-я международная выставка «Средства
реабилитации и профилактики, эстетическая
медицина, оздоровительные технологии
и товары для здорового образа жизни»



www.rnz-expo.ru

www.zdravo-expo.ru

www.health-expo.ru

12+
Реклама



Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- АО «Экспоцентр»

При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Правительства Москвы
- Российской академии наук
- Торгово-промышленной палаты РФ
- Всемирной организации здравоохранения

 **ЭКСПОЦЕНТР**

Продолжается подписка
на 2017 г. через издательство
ЗАО «РКИ Соверо пресс»

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

Подписной индекс
в каталоге «Пресса России»

29662
на полугодие

11878
на год

www.annaly-nevrologii.ru

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

БЛАНК-ЗАКАЗ на 2017 год

Название организации (или ФИО) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____

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

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

Извещение

ЗАО «РКИ Соверо пресс»

Форма № ПД-4
КПП: 770401001

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

в **ОАО «Банк Москвы»** БИК **0 4 4 5 2 5 2 1 9**
(наименование банка получателя платежа)

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

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

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

Сумма платежа _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.

Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.

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

Подпись плательщика _____

Кассир

Квитанция

ЗАО «РКИ Соверо пресс»

КПП: 770401001

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

в **ОАО «Банк Москвы»** БИК **0 4 4 5 2 5 2 1 9**
(наименование банка получателя платежа)

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

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

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

Сумма платежа _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.

Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.

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

Подпись плательщика _____

Кассир

МОСКВА,
ЦЕНТР
МЕЖДУНАРОДНОЙ
ТОРГОВЛИ

Краснопресненская
набережная,
д. 12



XXIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

10–13 апреля 2017 года



РЕГИСТРАЦИЯ
И ЗАЯВКИ
УЧАСТНИКОВ
НА САЙТЕ:
www.chelovekilekarstvo.ru

Предварительная
регистрация на сайте
<http://www.chelovekilekarstvo.ru>
Регистрация во время проведе-
ния Конгресса – в холле первого
этажа Конгресс-центра.
Регистрация для лиц без оплаты
органноса обязательна.

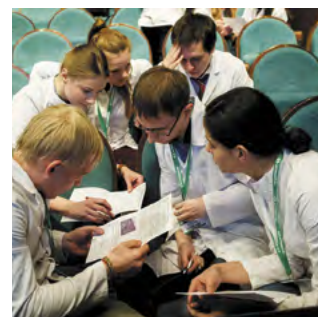


ШКОЛЫ ДЛЯ
ПРАКТИКУЮЩИХ
ВРАЧЕЙ

- ◆ Тезисы для публикации
в Сборнике принимаются
до 15 января 2017 г.
- ◆ Полная информация по
Конгрессу размещена на сайте
<http://www.chelovekilekarstvo.ru>

КОНКУРСЫ
НАУЧНЫХ РАБОТ
МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ
И СТУДЕНЧЕСКИХ
НАУЧНЫХ РАБОТ

- ◆ В Конкурсе научных работ
молодых ученых могут
участвовать лица в возрасте
до 35 лет без ученой степени
- ◆ В Конкурсе студенческих
научных работ могут
участвовать студенты
4-6 курсов медицинских
и фармацевтических вузов
- ◆ В студенческих работах
допускается один
соавтор-студент



Общие вопросы: info@chelovekilekarstvo.ru

Тезисы: tesis@chelovekilekarstvo.ru

Выставка: stend@chelovekilekarstvo.ru

Научная программа, школы, конкурсы, договоры: trud@chelovekilekarstvo.ru

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, 32, стр. 4, оф. 202, Тел./факс: +7 (499) 584 4516



www.chelovekilekarstvo.ru



«... для пациентов, прошедших курс лечения препаратом **Актилизе®**, ~ на 30% повышается вероятность полного восстановления физической активности или сохраняются лишь минимальные нарушения в течение трех месяцев после перенесенного инсульта...»¹

Препарат **Актилизе®** рекомендуется в качестве терапии первой линии при остром ишемическом инсульте в период до 4,5 часов после начала проявления симптомов²

Изображение пациентов и личные данные не являются реальными.

Он перенес инсульт... но вовремя получил **Актилизе®**

RU/ACT_5-151000 от 18.02.2015



Применение препарата **Актилизе®** у больных с острым ишемическим инсультом одобрено Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Приказ от 21.03.05 №592-Пр/05.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Актилизе® (ACTILYSE®)

Регистрационный номер: П N014214/01. МНН: алтеплаза. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 50 мг. Состав: 1 флакон содержит 50 мг алтеплазы.

Показания: тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда (ОИМ); тромболитическая терапия массивной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), сопровождающейся нестабильной гемодинамикой; тромболитическая терапия ишемического инсульта (ИИ) в остром периоде. **Противопоказания:** препарат АКТИЛИЗЕ не должен применяться у пациентов с известной гиперчувствительностью к активному веществу (алтеплазе), гентамицину (остаточные следы от процесса производства) или к любому вспомогательному веществу. Препарат АКТИЛИЗЕ не следует применять в тех случаях, когда имеется повышенный риск развития кровотечений: обширное кровотечение в настоящее время или в течение предыдущих 6 месяцев, геморрагический диатез; одновременное эффективное лечение с пероральными антикоагулянтами, например варфарином (МНО > 1,3); заболевания центральной нервной системы в анамнезе (в том числе, новообразования, аневризма, хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге); внутримозговое (в том числе субарахноидальное) кровоизлияние в настоящее время или в анамнезе; подозрение на наличие геморрагического инсульта; тяжелая неконтролируемая АГ; обширное хирургическое вмешательство или обширная травма в течение предыдущих 10 дней (включая любую травму, полученную на фоне развивающегося инфаркта миокарда), недавняя черепно-мозговая травма; длительная или травматичная сердечно-легочная реанимация (> 2 мин), роды в течение 10 предшествующих дней; недавно произведенная пункция некомпонируемого кровеносного сосуда (например, подключичной или яремной вены); тяжелые заболевания печени, в том числе печеночная недостаточность, цирроз, портальная гипертензия (в том числе варикозное расширение вен пищевода) и активный гепатит; бактериальный эндокардит, перикардит; острый панкреатит; подтвержденная язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних трех месяцев; артериальные аневризмы, дефекты развития артерий/вен; новообразование с повышенным риском развития кровотечения; повышенная чувствительность к компонентам препарата. **Способ применения и дозы:** АКТИЛИЗЕ следует применять как можно быстрее после возникновения симптомов: ИИ (острый период): рекомендуемая доза 0,9 мг/кг (максимально 90 мг) вводится инфузионно в течение 60 минут после первоначального в/в струйного введения дозы препарата, составляющей 10% от величины суммарной дозы. Терапия должна быть начата как можно быстрее (в течение 4,5 часов) после появления симптомов. **Побочные эффекты:** самой частой нежелательной реакцией является кровотечение, приводящее к снижению гематокрита и/или гемоглобина. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Особые указания:** в случае возникновения тяжелого кровотечения, в особенности церебрального, фибринолитическая терапия, а также применение гепарина должны быть немедленно прекращены. При лечении острого ИИ следует дополнительно иметь в виду: необходимо мониторировать артериальное давление (АД) во время лечения и в течение 24 часов после его окончания. **Условия хранения:** в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

1. Актилизе®: монография о препарате. Лечение острого ишемического инсульта. М.: 2005.

2. Инструкция по применению препарата Актилизе®.

ООО «Берингер Ингельхайм»:
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20
www.boehringer-ingelheim.ru

**Boehringer
Ingelheim**