



ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел/факс: +7 (495) 150-07-47

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

Включен в международную базу данных Scopus

Журнал зарегистрирован в Ульрихском международном каталоге периодики (США)

Журнал утверждён в Перечне ведущих научных журналов и изданий ВАК, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук

Почтовый адрес редакции:

115088, Москва,
ул. Новоостановская,
дом 5, стр. 14
ОАО «Издательство "Медицина"»
Телефон редакции:
+7 (495) 150-07-47

Зав. редакцией И.Х. Измайлова

E-mail: nevrol.j@yandex.ru
WWW страница: www.medlit.ru

Редактор *В.В. Чагина*
Технический редактор *Л.В. Зюкина*
Корректор *В.С. Смирнова*
Переводчик *И.Г. Тишкова*
Верстка *А.Г. Мальцина*

Сдано в набор 15.05.2018.
Подписано в печать 7.06.2018.
Формат 60 × 88%.
Печать офсетная.
Печ. л. 6,00
Усл. печ. л. 6,75.
Уч.-изд. л. 7,05.

Подписной индекс по каталогу «Пресса России»: 27891

Подписка через интернет: www.aks.ru, www.ppressa-rf.ru

Подписка на электронную версию журнала: www.elibrary.ru

ISSN 1560-9545. Неврологический журнал. 2018.
Том 23. № 2. 49–104.

Неврологический журнал

Рецензируемый научно-практический журнал

Выходит один раз в два месяца

Основан в 1996 г.

2 • 2018

Том 23

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор

Н.Н. ЯХНО — д-р мед. наук, проф., академик РАН (Москва, Россия)

В.А. ПАРФЕНОВ (зам. главного редактора) — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Т.Е. ШМИДТ (ответственный секретарь) — канд. мед. наук, доцент (Москва, Россия)

Г.Н. АВАКЯН — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

В.В. ГНЕЗДИЦКИЙ — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

В.А. ГОЛУБЕВ — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

И.В. ДАМУЛИН — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

С.Н. ИЛЛАРИОШКИН — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

В.А. КАРЛОВ — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)

В.В. КРЫЛОВ — д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

А.Н. КУЗНЕЦОВ — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

О.С. ЛЕВИН — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

И.В. ЛИТВИНЕНКО — д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

М.М. ОДИНАК — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

М.А. ПИРАДОВ — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)

А.А. СКОРОМЕЦ — д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)

И.А. СТРОКОВ — канд. мед. наук, доцент (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

В.М. Алифирова (д-р мед. наук, профессор, Томск, Россия)

Э.И. Бозданов (д-р мед. наук, профессор, Казань, Россия)

А.В. Густов (д-р мед. наук, профессор, Нижний Новгород, Россия)

Г.Ю. Евзиков (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)

В.В. Захаров (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)

О.Е. Зиновьева (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)

Г.А. Иваничев (д-р мед. наук, профессор, Казань, Россия)

А. Коришнов (д-р мед. наук, профессор, Висбаден, Германия)

С.В. Котов (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)

С.М. Кузнецова (д-р мед. наук, профессор, Киев, Украина)

Д.Дж. Ланска (д-р мед. наук, Тома, Висконсин, США)

С.А. Лихачев (д-р мед. наук, профессор, Минск, Республика Беларусь)

Д.М. Меркулова (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)

А.А. Михайленко (д-р мед. наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия)

Л.Б. Новикова (д-р мед. наук, профессор, Уфа, Россия)

А.С. Петрухин (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)

П.И. Пилипенко (д-р мед. наук, профессор, Новосибирск, Россия)

И.Д. Стулин (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)

Г.Г. Торопина (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)

А.И. Федин (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)

И. Фитце (д-р мед. наук, профессор, Берлин, Германия)

В.И. Шмирев (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)

А.А. Шутков (д-р мед. наук, профессор, Пермь, Россия)

Izdatel'stvo "MEDITSINA"
LR № 010215, 29.04.1997

www.medlit.ru

Advertising department
Rhone +7 (495) 150-07-47
E-mail: oao-meditsina@mail.ru

The advertisers are responsible for the accuracy of the information contained in advertisements.

All rights reserved. No part of this publication may not be recorded in the memory of the computer or reproduced by any means without the prior written permission of the Publisher.

Neurological Journal
(Nevrologicheskiy Zhurnal)
is presented in Uirich's International Periodicals Directory.

The journal is included in the international database Scopus.

The Journal is included in the List of Russian peer-reviewed scientific journals recommended by Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education and Science for the publication of main scientific results of dissertations for the degree of Doctor and Candidate of Sciences.

Address of the Editorial Office
5, build 14 Novoostapovskaya str.,
Moscow, 115088

Phone +7 (495) 150-07-47

E-mail: nevrol.j@yandex.ru

Head of the editorial **I.H. Izmailova**

Translator **I.G. Tishkova**
Technical editor **L.V. Zyukina**
Corrector **V.S. Smirnova**
Layout **A.G. Maltcina**

ISSN 1560-9545 Nevrologicheskiy zhur.
2018. Vol. 23, 2. 49–104.

Printed in the printing office
«POLY PRINT SERVICE»

1, Kaluzhskaya pl., Moscow, 119049

Nevrologicheskiy zhurnal

NEUROLOGICAL JOURNAL

Bimonthly peer-reviewed scientific
and practical journal

2 • 2018

Volume 23

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-chief N.N. YAKHNO — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (Moscow, Russia)

V.A. PARFENOV (deputy chief editor) — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

T.E. SHMIDT (executive secretary) — MD, PhD (Moscow, Russia)

G.N. AVAKYAN — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

V.V. GNEZDYTSKY — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

V.L. GOLUBEV — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

I.V. DAMULIN — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

S.N. ILLARIOSHKIN — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

V.A. KARLOV — MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS (Moscow, Russia)

V.V. KRYLOV — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (Moscow, Russia)

A.N. KUZNETSOV — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

O.S. LEVIN — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

I.V. LITVINENKO — MD, PhD, prof. (Sankt-Petersburg, Russia)

M.M. ODINAK — MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS (Sankt-Petersburg, Russia)

M.A. PIRADOV — MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS (Moscow, Russia)

A.A. SKOROMETS — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (Sankt-Petersburg, Russia)

I.A. STROKOV — MD, PhD (Moscow, Russia)

EDITORIAL ADVISORY BOARD:

V.M. Alifirova — MD, PhD, DSc, prof. (Tomsk, Russia)

E.I. Bogdanov — MD, PhD, DSc, prof. (Kazan, Russia)

A.V. Gustov — MD, PhD, DSc, prof. (Nizhnij Novgorod, Russia)

G.Yu. Evzikov — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

V.V. Zakharov — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

O.E. Zinovieva — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

G.A. Ivanichev — MD, PhD, DSc, prof. (Kazan, Russia)

A. Korshunov — MD, PhD, DSc, prof. (Wiesbaden, Germany)

S.V. Kotov — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

S.M. Kuznetsova — MD, PhD, DSc, prof. (Kiev, Ukraine)

D.J. Lanska — MD, PhD, DSc (Tomah, Wisconsin, USA)

S.A. Likhachev — MD, PhD, DSc, prof. (Minsk, Belarus)

D.M. Merkulova — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

A.A. Mikhailenko — MD, PhD, DSc, prof. (Sankt-Petersburg, Russia)

L.B. Novikova — MD, PhD, DSc, prof. (Ufa, Russia)

A.S. Petrukhin — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

P.I. Pilipenko — MD, PhD, DSc, prof. (Novosibirsk, Russia)

I.D. Stulin — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

G.G. Toropina — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

A.I. Fedin — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

I. Fietze — MD, PhD, DSc, prof. (Berlin, Germany).

V.I. Shmyrev — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

A.A. Shutov — MD, PhD, DSc, prof. (Perm, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЗОРЫ

- Казаков В.М., Руденко Д.И., Стучевская Т.Р., Колынин В.О.** Метаболические миопатии: клинико-морфологические и генетические особенности, способы диагностики и лечения отдельных форм 52

- Маневич Т.М.** Методы когнитивной реабилитации у пожилых пациентов, страдающих нейродегенеративными заболеваниями 63

ИССЛЕДОВАНИЯ
И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Мороз А.А., Нужный Е.П., Селивёрстов Ю.А., Абрамычева Н.Ю., Кротенкова И.А., Иллариошкин С.Н.** Редкая форма лейкоэнцефалопатии, ассоциированная с геном DARS2: российский опыт . 71

- Григорьева В.Н., Тихомиров Г.В., Семенова Т.Н.** Амнестический синдром, речевые и регуляторные нарушения в клинике острого ишемического инсульта с преимущественным повреждением хвостатого ядра 78

- Самойлова Ю.Г., Ротканк М.А., Жукова Н.Г., Матвеева М.В., Толмачев И.В., Тонких О.С., Кудлай Д.А.** Применение магнитно-резонансных методов исследования головного мозга у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и когнитивной дисфункцией 86

- Касумова Ф.Н., Касумова Ф.З.** Длительная антигипертензивная терапия и цереброваскулярные осложнения 93

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- Литвиненко И.В., Гимадуддинов Р.Ф., Дынин П.С., Рашидов Н.А.** Подострая дисметаболическая цервикальная миелопатия с преимущественным поражением задних канатиков и полиневропатия вследствие хронического употребления закиси азота 98

ОБОЗРЕНИЕ

- Шмидт Т.Е.** Рекомендации Европейского комитета по исследованию и лечению рассеянного склероза и Европейской академии неврологии (ECTRIM/EAN) по лечению пациентов с рассеянным склерозом 102

REVIEWS

- Kazakov V.M., Rudenko D.I., Stuchevskaya T.R., Kolynin V.O.** Metabolic myopathies: Review of clinical, morphological and genetics peculiarities, principles of diagnosis and treatment of isolated forms

- Manevich T.M.** Methods of cognitive rehabilitation of aged patients suffering from neurodegenerative diseases

CASE REPORTS
AND RESEARCHES

- Moroz A.A., Nuzhnyy E.P., Seliverstov Y.A., Abramychcheva N.Y., Krotenkova I.A., Illarioshkin S.N.** Rare hereditary leukoencephalopathy, associated with DARS2 gene mutations: Russian experience.

- Grigoryeva V.N., Tihomirov G.V., Semenova T.N.** Amnestic syndrome, speech disorders and executive dysfunction in acute ischemic stroke with predominant caudate nucleus lesion

- Samoylova Y.G., Rotkank M.A., Zhukova N.G., Matveeva M.V., Tolmachev I.V., Tonkih O.S., Kudlai D.A.** The Use Of Magnetic Resonance Research Methods Of The Brain In Patients With Type 1 Diabetes Mellitus And Cognitive Dysfunction

- Gasimova F.N., Gasimova F.Z.** Long-term antihypertensive therapy and cerebrovascular complications

A CASE REPORT

- Litvinenko I.V., Gimadutdinov R.F., Dynin P.S., Rashidov N.A.** Subacute dysmetabolic cervical myelopathy with predominant involvement of the posterior column due to chronic use of nitrous oxide

REVIEW

- Shmidt T.E.** ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018
УДК 616.57

Казаков В.М., Руденко Д.И., Стучевская Т.Р., Колынин В.О.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МИОПАТИИ: ОБЗОР КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ, СПОСОБОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ФОРМ

Кафедра неврологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, отделение нервно-мышечных болезней ГМПб 2, Санкт-Петербург

Обмен гликогена является главным источником энергии при анаэробной или интенсивной аэробной нагрузках, поэтому симптомы гликогенозов почти всегда связаны с выполнением интенсивной физической нагрузки. Нарушения обмена гликогена могут явиться причиной дисфункции мышц, которая проявляется непереносимостью физической нагрузки, мышечной утомляемостью, миалгиями, крампи, рабдомиолизом с миоглобинурией или прогрессирующей мышечной слабостью (миопатией) без крампи и миоглобинурии. Гликогенозы – это клинически и генетически гетерогенная группа болезней. Описано 14 вариантов гликогенозов с поражением мышц и при всех картированы гены на хромосомах и расшифрованы первичные биохимические дефекты. Наиболее часто гликогенозы наследуются по аутосомно-рецессивному типу. В статье представлены клинические, патологоанатомические, генетические данные и принципы лечения некоторых гликогенозов, при которых в клинической картине доминирует поражение скелетных мышц, а именно с дефицитом кислой мальтазы (гликогеноз типа II), гликоген разветвляющего фермента (гликогеноз типа III), мышечной фосфорилазы (гликогеноз тип V), фосфофруктокиназы (гликогеноз типа VII), фосфоглицераткиназы (гликогеноз типа IX) и фосфоглицератмутаза (гликогеноз типа X).

Скелетные мышцы используют как источник энергии не только гликоген, но также липиды. В отличие от гликогенозов, мышечная дисфункция, при нарушении липидного обмена, возникает у больных при довольно умеренной, но очень длительной физической нагрузке, на фоне голодания. Даже длительное голодание может вызвать миалгию и слабость мышц. Окисление липидов происходит в матриксе митохондрий. В статье представлены сведения о болезнях мышц, обусловленных нарушением транспорта жирных кислот с длинной углеводной цепью в митохондрии и дефектом бета-окисления жирных кислот в митохондриях. Обсуждаются карнитиновая миопатия, которая лечится карнитином, поражение мышц, обусловленное дефицитами карнитин пальмитоилтрансферазы II, ацил-коэнзим А дегидрогеназы с очень длинной углеводной цепью и дефицит всех ацил-коэнзим-А дегидрогеназ (глутаровая ацидурия), с положительным действием рибофлавина на скелетную мышцу.

Ключевые слова: карнитиновая миопатия, болезнь Мак Ардл, болезнь Cori-Forbes, дефицит ацил-CoA дегидрогеназ

Для цитирования: Казаков В.М., Руденко Д.И., Стучевская Т.Р., Колынин В.О. Метаболические миопатии: клинико-морфологические и генетические особенности, способы диагностики и лечения отдельных форм. Обзор литературы. *Неврологический журнал* 2018; 23 (2): 52–62 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-2-52-62>.

Для корреспонденции: Казаков Валерий Михайлович – доктор мед.наук, профессор клинической неврологии, кафедра неврологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, ул. Л. Толстого 6/8, 197022, Санкт-Петербург, e-mail: valerykazakov@mail.ru

Kazakov V.M., Rudenko D.I., Stuchevskaya T.R., Kolyinin V.O.

METABOLIC MYOPATHIES: REVIEW OF CLINICAL, MORPHOLOGICAL AND GENETICS PECULIARITIES, PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ISOLATED FORMS

Department of Neurology First St. Petersburg Pavlov State Medical University and Department of Neurology City Hospital 2 of St. Petersburg, Russia

The breakdown of glycogen is an important source for anaerobic or intense aerobic exercise and the symptoms of patients with glycogenoses are almost invariably related to a strenuous-bout of exertion. The defect can cause muscle dysfunction, manifesting as exercise intolerance, muscle fatigue, myalgia, cramps, rhabdomyolysis with myoglobinuria or as a progressive muscle weakness (myopathy) without cramps and myoglobinuria. 14 glycogenoses have been discovered. Inheritance of glycogenoses is usually autosomal recessive. In article will be written clinical, pathological and genetic features of some glycogenoses in which muscle dysfunction may be predominate in the clinical picture, namely: acid maltase deficiency (glycogenosis type II), debrancher enzyme deficiency (glycogenosis type III), myophosphorylase deficiency (glycogenosis type V), phosphofructokinase deficiency (glycogenosis type VII), phosphoglycerate kinase (glycogenosis type IX), phosphoglycerate mutase deficiency (glycogenosis type X).

Skeletal muscle use not only glycogen as a source of energy, but also lipid. In patients with disorders of lipid metabolism usually have little difficulty with shorten intense exercise. The oxidation of lipid occurs in the matrix of mitochondria. In article will reported about some lipid related disorders connected with defects of transport of long chain fatty acids to mitochondria and the defects of beta-oxidation metabolic pathway in mitochondria, namely carnitine deficiency myopathy,

carnitine palmytoyltransferase II deficiency, very long-chain acyl-CoA deficiency and riboflavin-responsible multiply acyl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria II).

Key words: *c a r n i t i n e m y o p a t h y, M c A r d l e ' d i s e a s e, C o r i - F o r b e s ' s d i s e a s e, d e f i c i e n c y c a r n i t i n e p a l m y t o y l t r a n s f e r a s e I I d e f i c i e n c y, v e r y l o n g - c h a i n a c y l - C o A d e f i c i e n c y a n d r i b o f l a v i n - r e s p o n s i b l e m u l t i p l y a c y l - C o A d e h y d r o g e n a s e d e f i c i e n c y (g l u t a r i c a c i d u r i a I I).*

For citation: Kazakov V.M., Rudenko D.I., Stuchevskaya T.R., Kolynin V.O. Metabolic myopathies: Review of clinical, morphological and genetics peculiarities, principles of diagnosis and treatment of isolated forms. *Nevrologicheskiy Zhurnal (Neurological Journal)* 2018; 23 (2): 52–62 (Russian). DOI: http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-2-52-62.

For correspondence: Valery Kazakov – M.D., Ph.D., Dr. Med. Sc. Professor of Clinical Neurology, Department of Neurology, First St. Petersburg Pavlov State Medical University, L. Tolstoy Str. 6/8, 197022 St. Petersburg, Russia. E-mail: valerykazakov@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 06.06.17
Accepted 02.03.18

Метаболические миопатии включают болезни мышц, обусловленные нарушением обмена гликогена (гликогенозы) и липидов (липидозы).

Болезни накопления гликогена – гликогенозы

Обмен гликогена является главным источником энергии при анаэробной или интенсивной аэробной нагрузках, поэтому симптомы гликогенозов почти всегда связаны с выполнением интенсивной физической нагрузки. Гликогенозы можно разделить на две группы [1]: 1) болезни, приводящие к ограниченной переносимости интенсивной физической нагрузки, миалгиям, крампи и рабдомиолизу с миоглобинурией; 2) болезни, вызывающие мышечную слабость (миопатию).

Однако, это деление условное, так как у больных первой группы с течением ряда лет может присоединиться слабость мышц.

Гликогенозы – это клинически и генетически гетерогенная группа болезней. Описано 14 вариантов гликогенозов с поражением мышц и при всех картированы гены на хромосомах и расшифрованы первичные биохимические дефекты (т.е. продукты генов).

Однако клиническая картина вовлечения скелетных мышц наиболее часто описывается при 7 гликогенозах [1], которые, наряду с другими гликогенозами, были включены в классификацию J.C. Kaplan, D. Hamrout [2].

Дефицит кислой мальтазы (или кислой альфа-глюкозидазы) (гликогеноз II типа, болезнь Помпе)

Дефицит кислой мальтазы (КМ) наиболее тяжелый и наиболее часто встречающийся гликогеноз [3, 4]. Важно отметить, что среди всех ферментов, которые обеспечивают распад гликогена, только кислая

Таблица 1.

Классификация гликогенозов [2] (с модификацией)

Название гликогеноза	Тип наследования	Локализация гена	Продукт гена
Тип II (болезнь Pompe)	AR	17q25	кислая мальтаза или кислая альфа-глюкозидаза
Тип III (болезнь – Cori-Forbes)	AR	1p21	гликоген «деветвящий фермент»
Тип V (болезнь McArdle)	AR	11q13	фосфорилаза (мышечный тип)
Тип VII (болезнь Tarui)	AR	12q13	фосфофруктокиназа (мышечный тип)
Тип IX	XP	Xq13	фосфоглицераткиназа
Тип X	AR	7p12-p13	фосфоглицератмутаза (мышечный тип)
Тип XI	AR	11p5.4	лактатдегидрогеназа

Table 1.

Schema of muscle glycogenoses [2] (with modification)

Type of glycogenoses	Type of inheritance	Gene localization	Gene product
Type II (Pompe disease)	AR	17q25	Acid maltase or Acid alpha-glucosidase
Type III (Cori-Forbes disease)	AR	1p21	Glycogen debrancher ferment
Type V (McArdle disease)	AR	11q13	Myophosphorylase (muscular type)
Type VII (Tarui disease)	AR	12q13	Phospho-fructokinase (muscular type)
Type IX	XP	Xq13	Phosphoglycerat kinase
Type X	AR	7p12-p13	Phospho-glycerat (muscular type)
Type XI	AR	11p5.4	Lactate dehydrogenase

мальтаза (или кислая альфа-глюкозидаза) находится в лизосомах, тогда как все другие ферменты – в цитоплазме мышцы. Поэтому при болезни Помпе нарушается распад лизосомального гликогена и нет накопления гликогена в цитоплазме. Болезнь Помпе – это лизосомальный гликогеноз.

Д-р Помпе – патологоанатом из Дании, в 1932 г. описал 7-месячную девочку, у которой отмечалось скопление гликогена внутри лизосом в сердечной мышце и других тканях, и которая умерла от кардиомегалии. Описаны следующие варианты этого гликогеноза: инфантильная болезнь Помпе; болезнь Помпе у детей и юношей; болезнь Помпе с поздним началом, после 20 лет (у взрослых).

Инфантильная форма. Частота 1/138 000 новорожденных. Начинается сразу после рождения, проявляется генерализованной гипотонией, слабостью мышц, включая дыхательные и органомегалией: массивной кардиомегалией с кардиомиопатией, менее выраженной гепатомегалией, спленомегалией и глоссомегалией, вследствие значительной аккумуляции лизосомального гликогена в этих органах [4].

Детская и ювенильная формы. У более старших детей (с началом болезни до 15 лет) отмечается менее тяжелое течение. Выявляются слабость и миалгии скелетных мышц проксимальных отделов конечностей и поясов [4]. Органомегалия обычно отсутствует и слабость дыхательных мышц обнаруживается не у всех больных. 45% требуют респираторной поддержки и 20% больных используют кресло на колесах. Смерть наступает к концу 2-й декады жизни.

Дифференциальный диагноз проводится с конечностно-поясной миодистрофией (МД), МД Дюшенна и Бекера, полимиозитом, конгенитальными миопатиями, спинальной мышечной атрофией II типа.

У взрослых болезнь может начаться после 20 лет. Частота 1/57 000 новорожденных.

Отмечается медленно прогрессирующая миопатия с вовлечением поясов, проксимальных отделов конечностей и туловища с миалгиями и вторичными мышечно-скелетными деформациями (контрактуры, кифосколиоз и др.). Описаны больные с бульбарным и скапуло-перонеальным синдромами. Могут вовлекаться дыхательные мышцы и диафрагма. Около 40% нуждаются в искусственной вентиляции и около 50% больных становятся «колясочными». Накопления гликогена в сердечной мышце не наблюдается.

У некоторых взрослых больных имеются очень легкие симптомы (асимптомные пациенты) и болезнь долго не диагностируется, или принимается за другие миопатии – мышечные дистрофии, миотоническая дистрофия II типа, карнитиновая миопатия и др. липидозы, хронический полимиозит, гликогенозы III, V и VII типов, митохондриальные миопатии, БАС, спинальные мышечные атрофии II и III типов, болезнь Кеннеди, миастения, синдром Ламберта-Итона [5].

Генетика. Ген картирован в хромосомном районе 17q25. Наследование аутосомно-рецессивное [4]. Описано более 200 точковых мутаций в гене кислой альфа-глюкозидазы (или кислой мальтазы). Прослеживается корреляция между тяжестью мутации

и тяжестью клинического фенотипа. Так, делеции или нонсенс-мутации с полным отсутствием кислой мальтазы обычно связаны с инфантильным вариантом, в то время как «слабые» мутации с частичным уменьшением кислой мальтазы (или кислой альфа-глюкозидазы), происходящие в сайтах сплайсинга, связаны с вариантом, начинающимся у взрослых [6].

Диагностика. Сначала изучаются активности кислой α -glucosidase (GAA) и neutral glucosidase (NAG) в сухой капле крови {(in dried blood spots (DBSs))}. При положительном результате тест проводится повторно. Затем выполняется молекулярно-генетическое исследование крови (обнаружение мутации в гене GAA) и одновременно – биохимический анализ тканей.

При биохимическом анализе культивируемых фибробластов кожи («золотой стандарт» диагностики), а также мышц, печени или лейкоцитов отмечается отсутствие кислой мальтазы (или кислой альфа-глюкозидазы). Другие гликолитические ферменты остаются в норме. При гистохимическом исследовании мышцы наблюдается высокое содержание гликогена в лизосомах и признаки вакуолярной миопатии. Вакуоли имеют лизосомальное происхождение, что подтверждается высокой активностью кислой фосфатазы, которая накапливается в лизосомах (при гистохимической окраске на кислую фосфатазу) и электронной микроскопии [4, 7]. Однако эти признаки выявляются не во всех мышцах, у 20% взрослых содержание гликогена в мышце остается в пределах нормы.

Применяется также иммуногистохимический метод с использованием поликлональных и моноклональных антител к кислой мальтазе. На МРТ скелетных мышц отмечается избирательное тяжелое поражение m. adductor magnus [8].

Используются также рентгенограмма грудной клетки (кардиомегалия), эхо-кардиография (кардиомиопатия), УЗИ (гепатомегалия), ЭМГ (миопатия), в анализе крови – повышение уровня КФК, ЛДГ, ГЩТ. Для точной диагностики необходим ДНК анализ с целью обнаружения мутации в гене кислой мальтазы.

Для выявления гликогеноза у новорожденных используется пренатальная диагностика (амниоцентез): при электронной микроскопии в клетках амниотической жидкости имеются измененные лизосомы, отмечается также снижение активности кислой мальтазы в культивированных амниотических клетках или в ворсинках хориона.

Описание случая [9]. Мужчина в возрасте 50 лет жаловался на затруднения ходьбы и тугоподвижность позвоночника. Начал ходить в 18 мес. В детстве отставал от сверстников в беге и при спортивных занятиях. В 15 лет обнаружена контрактура и сколиоз позвоночника. В 35 лет появилась слабость мышц тазово-бедренной области, затруднения при вставании с пола и с корточек. Статус. Атрофия и ригидность параспинальных мышц с нарушением нормальной конфигурации позвоночника – гиперэкстензия шеи, лордоз грудного отдела и кифоз поясничного отдела. Больной не мог принять вертикальное положение и не мог полностью наклонить туловище. Крыловидные лопатки, атрофия

и слабость 4-главых мышц бедер, а также слабость ягодичных мышц и аддукторов бедер [9]. КФК – в норме. ЭМГ – миогенные изменения. СТ мышц – атрофия и жировое перерождение четырехглавых и параспинальных мышц в грудном и поясничном отделах. На биопсии дельтовидной мышцы с окраской Г.Э., на гликоген, кислую фосфатазу обнаружено содержание гликогена в вакуолях [9].

Дифференциальный диагноз болезни Помпе с поздним началом (у детей и взрослых) проводится со следующими болезнями: конечностно-поясная мышечная дистрофия, мышечная дистрофия Дюшенна/Бекера, полимиозит, ревматоидный артрит, гликогенозами III, V и VI типов [4].

Лечение. Используется рекомбинантная альфа-глюкозидаза (коммерческое название Муозиме, 50 мг) в дозе 20 мг на кг массы тела внутривенно капельно, 2 раза в неделю, в течение 78 недель юношам и взрослым; при этом отмечается улучшение ходьбы и уменьшение легочных осложнений [10]. Позднее C.L. van Carpelie и соавт. [11] изменили способ лечения: вводили рекомбинантную альфа-глюкозидазу внутривенно в дозе 20 мг/кг массы тела внутривенно, капельно, каждые 2 нед, в течение 3 лет. Другие авторы вводили внутривенно рекомбинантную альфа-глюкозидазу в дозе 20 мг/кг 1 раз в неделю, через неделю, в течение 52 нед. Отмечено улучшение функции дыхания [12].

В эксперименте (моделирование болезни Помпе на мышах) проводили генную терапию [13]. В качестве вектора использовали аденовирусы и аденоассоциированные вирусы, которые загружали ДНК, ответственной за синтез кислой альфа-глюкозидазы.

Препарат вводили внутримышечно и внутривенно. Отмечали некоторую коррекцию миопатии и содержания гликогена в мышце.

Дефицит гликоген – «девятого фермента» (гликогеноз III типа, болезнь Кори-Форбса)

Клиника. Недостаточность гликоген – «девятого фермента» (ГДФ) – это доброкачественное заболевание детского возраста, которое характеризуется гепатомегалией, задержкой роста и гипогликемией натошак с утратой сознания.

Эти симптомы (гипогликемия с утратой сознания) имеют тенденцию к исчезновению в возрасте полового созревания. Однако остаются плохая переносимость физической нагрузки, миалгии после нагрузки, и позже (в третьей и четвертой декаде жизни), у небольшого числа больных, развивается миопатия, чаще дистальных мышц [14].

Описаны различные клинические фенотипы болезни у взрослых.

1. Медленно прогрессирующая дистальная миопатия. Наблюдается атрофия и слабость мышц голени и собственных мышц кистей, особенно тыльных межкостных. Такая клиническая картина, наличие смешанных признаков при ЭМГ-исследовании и нередко замедление скорости проведения импульса (СПИ) по нерву дает основание для диагноза болезни двигательного нейрона или периферической невропатии. Уровень КФК повышен до 3000

м. ед. У больных без признаков тяжелой мышечной слабости отсутствует миоглобинурия.

2. Генерализованная миопатия с поздним вовлечением дыхательных мышц, миалгиями, с быстрым тяжелым поражением мышц тазового пояса и бедер, так что больной становится «колясочным», поражением печени и сопутствующей полиневропатией. Такая миопатия дифференцируется с хроническим полимиозитом, карнитиновой миопатией, дефицитом ацетил-коэнзим-А дегидрогеназ, болезнью Помпе и мышечной дистрофией.
3. Миопатия с начальным изолированным поражением дыхательных мышц, которую нужно дифференцировать с тяжелой миастенией, синдромом Ламберта-Итона, атипичным БАС и миозитом с включенными тельцами.
4. Минимальная миопатия с преимущественным нарушением функции печени и с медленно прогрессирующей мышечной слабостью. Прогноз зависит от степени поражения печени и сердца (миокардиодистрофии).

Диагностика. При биохимическом исследовании – в мышце и эритроцитах наблюдается снижение активности ГДФ, в крови – повышение активности КФК, АЛТ, АСТ, холестерина, триглицеридов и гипогликемия (натошак). При гистологическом исследовании мышцы выявляется скопление вакуолей. При гистохимическом исследовании отмечается скопление измененного гликогена в мышце и в вакуолях [14, 15]. При выполнении УЗИ наблюдается гепатомегалия, на ЭНМГ – смешанные (миогенные и неврогенные) изменения, у ряда больных отмечается замедление СПИ; на ЭКГ-гипертрофия левого желудочка.

Точный диагноз требует анализа ДНК, обнаружение мутации в гене ГДФ, картированном в хромосомном районе 1p21. Наследование аутосомно-рецессивное.

Лечение. Избегать гипогликемии натошак, белковая диета с высоким содержанием белка.

Дефицит миофосфоорилазы (гликогеноз V типа – болезнь Мак Ардла)

Мак Ардль в 1951 г. описал 30-летнего мужчину, с раннего детства страдавшего болями, слабостью, уплотнением мышц, возникающими при сильных физических нагрузках. Болезнь Мак Ардла с типичными проявлениями начинается в детстве или у молодых взрослых. Жалобы на быструю утомляемость и плохую переносимость интенсивной физической нагрузки; боли в мышцах, крампи и появление темного цвета мочи (миоглобинурии) после интенсивной нагрузки; мышечную слабость после нагрузки, уплотнение и увеличение размера мышц, сердцебиения и повышенную потливость во время физического напряжения [16]. Указанные явления охватывают все работающие в данный момент мышечные группы. Эти явления в покое проходят: раньше всего исчезает боль, а слабость, уплотнение и увеличение размера мышц сохраняются в течение нескольких минут или часов, а после сильного физического напряжения – в течение нескольких дней.

На холоде все симптомы усиливаются. По ровной местности в умеренном темпе больной может пробежать 60–70 м, после чего бег становится невозможным из-за слабости и боли в мышцах ног, общей усталости. Икроножные мышцы увеличиваются в объеме и становятся плотными на ощупь. Как правило, возникают вегетативные нарушения: тахикардия, общей гипергидроз. Сила, трофика и функция всех мышц в пределах нормы. Глубокие рефлексy снижены. Характерная особенность болезни – невозможность разогнуть пальцы после повторного сильного сжатия кисти в кулак. После 4–5 сильных сжатий пальцев в кулак появляются боли в сгибателях кисти и пальцев, и затрудняется их разгибание. После 15 сильных сжатий возникает полная болезненная сгибательная контрактура пальцев (рис. 1).

Сгибатели кисти и пальцев становятся опухолевидно вздутыми, брюшки мышц укорачиваются и уплот-

няются. Через 20–30 мин становится возможным разгибание пальцев, боли проходят, но слабость мышц остается в течение нескольких часов. При перкуссии мышц молоточком выявляется локальное углубление, которое остается в течение 2–4 с (миотоноподобный ровик) (рис. 2, см. 3-ю полосу обложки) [21].

Второе дыхание – характерный клинический признак этой болезни. После спазма, через 5 мин, возможно повторное сжатие кисти в кулак с чрезмерным напряжением.

При ишемическом тесте (больной сжимает грушу сфигмомонометра при наложенной на его плечо манжетке с давлением воздуха до 200 мм рт.ст.) боли, спазм, слабость и опухание мышц наступают раньше (через 4–5 сжатий пальцев в кулак) и сильнее выражены. Помимо классической клинической картины, могут наблюдаться и другие проявления [16]:

Некоторые пациенты имеют очень легкие сим-

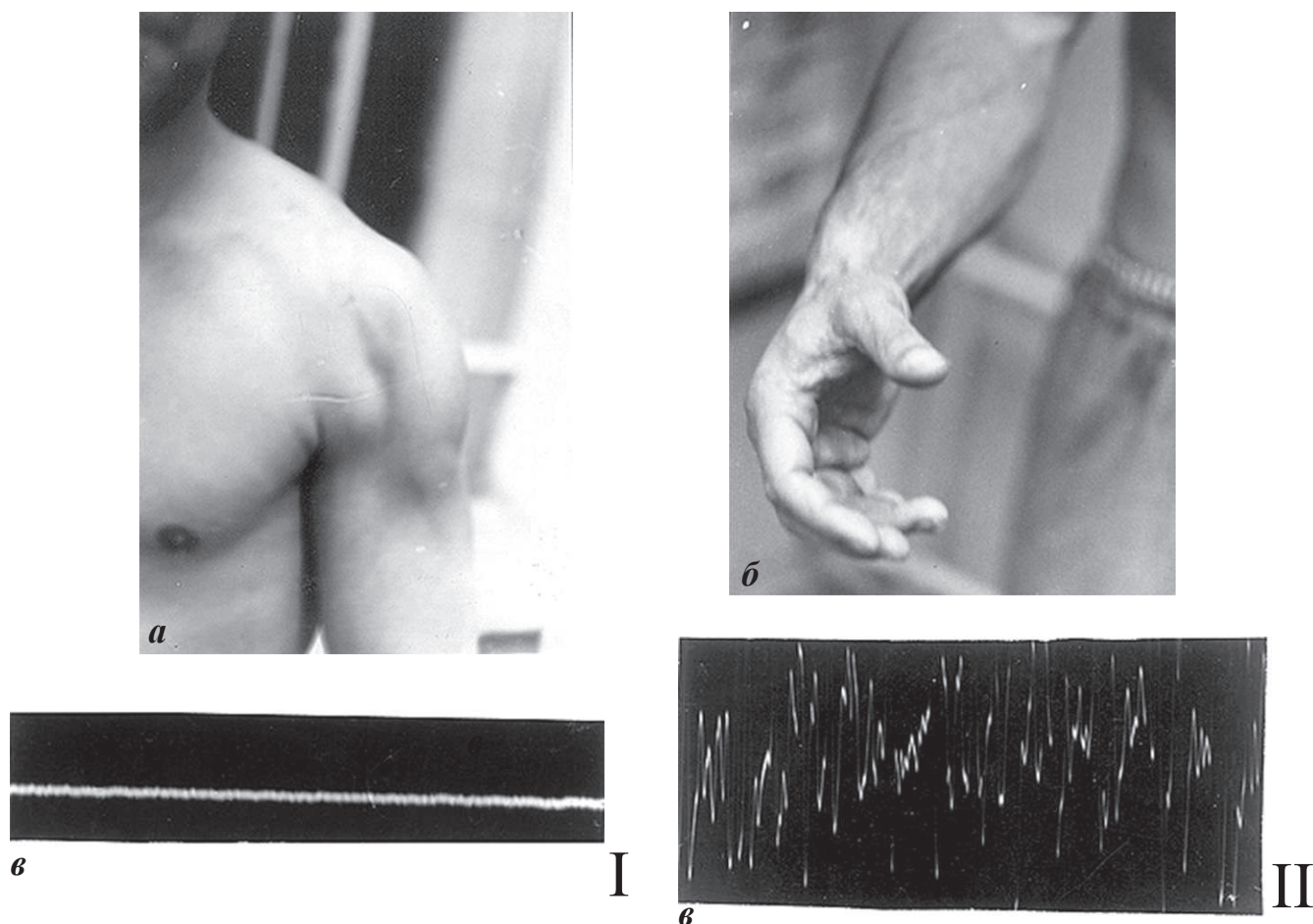


Рис. 1 (а–в). Гликогеноз V типа. Синдром Мак Ардла у мужчины 32 лет. «Миотонический» ровик (Рис. 1 а) на дельтовидной мышце после перкуссии, контрактура сгибателей кисти и пальцев после сильных сжатий (Рис. 1 б). На ЭМГ I поверхностного сгибателя пальцев правой кисти во время контрактуры сгибателей пальцев и кисти не выявлено никакой биоэлектрической активности – «электрическое молчание» (Рис. 1 в-I). На ЭМГ II при попытке сгибания пальцев через 2 мин, после контрактуры мышц кисти и пальцев появились высокоамплитудные колебания потенциалы токов действия (возможный признак утомления мышцы) (Рис. 1 в-II)

Fig. 1 (a–c). Type V Glycogenosis. McArdle syndrome in a man of 32 years old. "Myotonic" hollow (Fig. 1 a) on the deltoid muscle after percussion, contracture of the wrist and fingers after a forceful grip is evident (Fig. 1 b). During EMG I of m. flexor digitorum superficialis of the fingers and right wrist at the period of its contracture the electric activity is not registered, i.e. "electric silence" is present (Fig. 1 c-I). On attempt of flexing the fingers via two minutes after disappearance of contracture of the flexors of fingers and wrist, a very high amplitude motor unite potentials (possible sign of muscle's fatigue) were registered on EMG II (Fig. 1 c-II).

птомы, представленные «усталостью» мышц или плохой выносливостью, без крампи и миоглобинурии; У других больных выявляется только прогрессирующая мышечная слабость. Как правило, у таких пациентов миопатия начинается в очень позднем возрасте [17]. 3. Описаны случаи с тяжелой, быстро прогрессирующей слабостью мышц, которая возникает сразу после рождения, с тяжелой дыхательной недостаточностью и смертью в течение 4 мес после рождения. Дифференциальный диагноз проводится со следующими болезнями: дефицит карнитинпальмитил трансферазы II; дефицит всех ацил-СоА дегидрогеназ; дефицит ацил-СоА дегидрогеназ с очень длинной углеводной цепью; карнитиновая миопатия; миотония Томсена; полимиозит.

Патофизиология. Блокирование распада гликогена ограничивает реакции в цикле трикарбоновых кислот, замедляет скорость образования НАДН (никотин-аденин-тринуклеотид) и уменьшает его доступ для процесса окислительного фосфорилирования; нарушает выработку АТФ как при анаэробном гликолизе, так и за счет гидролиза фосфокреатина, а также за счет окислительного фосфорилирования, что приводит к чрезмерному повышению уровня АДФ во время нагрузки.

Избыточное образование АДФ, вызывает ингибирование всех АТФ-аз, которые обеспечивают мембранный транспорт ионов. Ингибирование Са-АТФ-азы снижает эффективность работы кальциевого насоса, что проявляется признаком длительного мышечного спазма. Ингибирование Na, K-АТФ-аз снижает эффективность Na, K-насосов, что приводит к избыточному повышению внеклеточного калия, к невозбудимости сарколеммы, что проявляется типичным признаком мышечной утомляемости.

Генетика. Описано более 100 различных мутаций (нонсенс мутации, миссенс мутации, делеции, мутации в сайтах сплайсинга) в гене миофосфоорилазы, картированном на хромосоме 11q13 [18]. Все мутации вызывают блокирование распада гликогена в мышце, однако не было обнаружено корреляции между генотипом и фенотипом. Наиболее частая в Европе нонсенс-мутация при болезни Мак Ардля заключается в замене цитозина на тимин (CGG to TGG) в кодоне 49 с заменой аминокислот аргинина на триптофан [19]. Наследование ауто-сомно-рецессивное. Описаны семьи с псевдоминантным наследованием (бра́к гомозиготы с гетерозиготой). Описано у одного и того же больного наличие двух разных мутаций: в гене миофосфоорилазы и в гене аделатдеаминазы (случай «double trouble») [20].

Диагностика. На ЭМГ, зарегистрированной в момент наступившего спазма мышцы, регистрируется электрическое «молчание»; после перкуссии мышцы выявляется «миотоноподобный» ровик [21]. Отсутствует повышение уровня молочной и пировиноградной кислот в венозной крови, взятой во время и после ишемического теста. При гистохимическом и биохимическом исследовании мышцы выявляется чрезмерное накопление гликогена в

мышечных волокнах и снижение активности мышечной фосфоорилазы [21]. Миоглобинурия после нагрузки и повышение КФК в покое и, особенно, во время и после физической нагрузки. Для точной диагностики необходим ДНК анализ с целью обнаружения мутации в гене миофосфоорилазы. ³¹P-МРС (фосфорная магнитно-резонансная спектроскопия) мышцы позволяет диагностировать болезнь Мак Ардля по нарушениям энергетического метаболизма миофосфоорилазы [22].

Лечение. Изадрин – стимулирует бета-адренорецепторы (активация аденилатциклазы, увеличение цАМФ). Витамин В₆ – при этом заболевании уровень пиридоксальфосфата в мышцах снижен примерно на 80%. Для пробного лечения болезни Мак Ардля также испытывали различные медикаменты, которые принимали внутрь (фруктоза, глюкоза, сукроза 75 г, D-рибоза внутрь по 15 г в 150 мл физиологического раствора в течение 7 дней [23].

Дефицит фосфофруктокиназы (гликогеноз VII типа – болезнь Таруи).

Клиника. Болезнь Таруи имеет сходные клинические проявления с болезнью Мак Ардля. Встречается реже. Отмечается плохая переносимость интенсивной физической нагрузки, которая сопровождается развитием миалгий, крампи, слабости мышц, исчезающими после отдыха, и эпизодической миоглобинурией. В отличие от болезни Мак Ардля у больных имеется: компенсированная гемолитическая анемия с гипербилирубинемией и ретикулоцитозом. Миалгии и крампи сопровождаются тошнотой, рвотой, обмороком и случаются эпилептикоподобные приступы. Гиперкреатининемия [24]. Феномен «второе дыхание» и миоглобинурия наблюдаются реже, чем при болезни Мак Ардля [1]. Помимо выше описанной классической клиники, наблюдаются больные с другими синдромами со следующими клиническими проявлениями: начало у молодых взрослых, медленно прогрессирующая слабость мышц проксимальных отделов конечностей и поясов без крампи или миоглобинурии, т.е. имеется миопатия; начало до 2 лет после рождения, гипотония (вялый ребенок) и быстро прогрессирующая фатальная миопатия с признаками поражения головного мозга; гемолитическая форма без признаков поражения мышц

Генетика. Ген мышечной фосфофруктокиназы (МФФК) картирован в хромосомном районе 12q13. Описано более 20 мутаций в гене МФФК. Наследование ауто-сомно-рецессивное. Болезнь проявляется в гомозиготе. Отмечается генетическая гетерогенность болезни. Не обнаружено корреляции между генотипом и фенотипом.

Диагностика. Также как при болезни Мак Ардля при ЭМГ-исследовании отмечается биоэлектрическое «молчание» во время спазма мышцы. Выявляются миогенные/неврогенные изменения на ЭМГ. Отсутствует повышение уровня молочной и пировиноградной кислоты в венозной крови, взятой во время и после ишемического теста.

Имеется увеличение гликогена и снижение ак-

Таблица 2.

Классификация метаболических «митохондриальных» миопатий, обусловленных нарушением окисления жирных кислот – липидозов [3, 28]

Название липидоза	Тип наследования	Локализация гена	Продукт гена
Миопатия, обусловленная дефицитом карнитина (карнитин-новая миопатия)	AP	3p21	карнитин
Дефицит карнитин-пальмитоил трансферазы II	AP	1p32	карнитинпальмитоил трансфераза II
Глутаровая ацидурия II (дефицит всех ацил-КоА дегидрогеназ с улучшением от рибофлавина)	AP	4q32-q35	ЭТ-флавопротеин-дегидрогеназа (ETFDH)*
	AP	15q23	ETFDHA
	AP	19q13	ETFDHB
Дефицит ацил-КоА дегидрогеназ (Acyl-CoAD) с короткой углеродной цепью	AP	12q22	
Дефицит ацил-КоА дегидрогеназ со среднеланной углеродной цепью	AP	19q13.3	AcylCoAD
Дефицит ацил-КоА дегидрогеназ с длинной углеродной цепью	AP	2q35	AcylCoAD
Дефицит ацил-КоА дегидрогеназ с очень длинной углеродной цепью	AP	17p13	AcylCoAD

Примечание: * – ETFDH – electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase (электронный транспорт flavoprotein dehydrogenase).

Table 2.

Classification metabolic «mitochondrial» myopathies, due to disturbance oxidation of fatty acids – lipidoses [3, 28] (with modification)

Name of lipidoses	Type of inheritance	Gene localization	Gene product
Myopathy due to carnitine deficiency (carnitine myopathy) with improvement from carnitine	AP	3p21	Carnitine
Carnitine palmitoyl-transferase II deficiency palmitoyltransferase II	AP	1p32	Carnitine
Glutaric aciduria Type II (multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency) with improvement from riboflavin)	AP	4q32-q35	ET-flavoprotein-dehydrogenase (ETFDH)*
	AP	15q23	ETFDHA
	AP	19q13	ETFDHB
Acyl-CoA dehydrogenase (with short chain) deficiency	AP	12q22	
Acyl-CoA dehydrogenase (with middle long chain) deficiency	AP	19q13.3	AcylCoAD
Acyl-CoA dehydrogenase (with long chain) deficiency	AP	2q35	AcylCoAD
Acyl Co-A dehydrogenase (with very long chain) deficiency	AP	17p13	AcylCoAD

Note: * – ETFDH – electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase (электронный транспорт flavoprotein dehydrogenase).

тивности МФФК в мышце при гистохимическом и биохимическом исследовании, миоглобинурия, повышение активности КФК и других энзимов в крови (после физических нагрузок), гипербилирубинемия, ретикулоцитоз. ДНК анализ необходим для установления точного диагноза. Р-МРС (фосфорная МР спектроскопия) мышцы позволяет диагностировать болезнь Таруи по нарушениям энергетического метаболизма фосфофруктокиназы [22].

Дефицит фосфоглицераткиназы (ФГК). Гликогеноз IX типа

Клиника. Дефицит ФГК встречается редко и может проявляться: изолированной миопатией или только гемолитической анемией или сочетанием миопатии, гемолитической анемии и поражения головного мозга с задержкой умственного развития, припадками или инсультами и редко – сочетанием миопатии, энцефалопатии с паркинсонизмом [20].

Описана развитая форма миопатии у мужчин в

возрасте 15, 18 и 31 года, которые жаловались на плохую переносимость тяжелой физической нагрузки. У них во время физических упражнений появлялись миалгии, слабость мышц, крампи и миоглобинурия. Вне приступов они были здоровы.

Генетика. Болезнь наследуется по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой типу. Ген картирован в хромосомном районе Xq13. Описана точковая мутация в гене ФГК, которая обнаруживалась в X-хромосоме всех тканей (клетки крови, печени, мышца и др.), кроме спермы. Однако дефицит ФГК может клинически не проявляться (бессимптомное носительство мутантного гена).

Диагностика. Во время ишемического теста уровень молочной кислоты в венозной крови не повышается. При биохимическом исследовании в мышце, а также в эритроцитах, лейкоцитах, тромбоцитах и культивированных фибробластах кожи отмечается снижение активности ФГК. КФК в крови повышена до 2000 ед, а во время приступа – до 50.000. Ана-

лиз ДНК необходим для точного диагноза. ^{31}P -МРС мышцы позволяет диагностировать этот гликогеноз по нарушениям энергетического метаболизма фосфолипидкиназы [22].

Дефицит фосфоглицератмутаза (ФГМ). Гликогеноз X типа

Клиника и генетика. Этот гликогеноз крайне редко встречается [20]. Описаны больные (мужчины и женщины) в возрасте 17–52 лет, у которых болезнь проявлялась миалгиями, крампи и миоглобинурией (редко) после интенсивного физического напряжения в течение короткого периода. Ген ФГМ картирован в хромосомной районе 7p12-p13. Наиболее распространенная мутация, R49X. Нет корреляции между генотипом и фенотипом. Наследование аутосомно-рецессивное. Описана семья с новой мутацией в гене ФГМ скелетной мышцы у манифестной гетерозиготы. В хромосомном районе 7p12-7p13 отмечалась точковая мутация, замена гуанина на аденин в позиции 209 (вместо глицина синтезируется аспарат в кодоне 97). Наследование в данной семье происходило по аутосомно-рецессивному типу.

Диагностика. После искусственной ишемии появляется контрактура мышц, но содержание лактата в венозной крови может незначительно повышаться (в отличие от других гликогенозов). При гистохимическом исследовании мышцы и электронной микроскопии обнаруживается незначительное увеличение уровня гликогена. При биохимическом анализе – снижение активности ФГМ и повышение гликогена в мышце. В биоптате мышцы обнаруживаются скопления трубочек (tubular aggregates) [20].

Болезни накопления липидов – липидозы

Описаны следующие пути расщепления жирных кислот в митохондриях [27]: нарушения транспорта длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях для окисления (дефицит карнитина, карнитин-пальмитилтрансферазы 1 или 2 (КПТ 1 и 2) и комбинированная недостаточность карнитина и КПТ); нарушения утилизации митохондриальных субстратов (дефицит субъединиц пируватдегидрогеназного комплекса и ацил-СоА дегидрогеназ), участвующих в бета-окислении жирных кислот.

Дефицит карнитина. Карнитиновая миопатия

Начало в любом возрасте от 7 до 52 лет. Больные предъявляют жалобы на плохую переносимость физической нагрузки, повышенную утомляемость, боли в мышцах конечностей и туловища во время и после физической нагрузки, мышечную слабость. На ранней фазе болезни выявляется диффузная легкая или умеренная слабость с акцентом на мышцы тазового и плечевого пояса. Нет параличей, отсутствуют локальные мышечные атрофии и псевдогипертрофии мышц. Глубокие рефлексy сохраняются. На ранней фазе болезни нередко устанавливаются диагнозы: миастения, миозит или истерия. В поздней фазе болезни мышечная слабость нарастает, усиливается поясничный лордоз, больной поднимается с пола,

используя приемы Говерса. Глубокие рефлексy снижаются. Анализ крови и уровень КФК в пределах нормы. На поздней фазе могут быть установлены диагнозы – мышечная дистрофия и, наиболее часто, полимиозит.

Болезнь клинически и генетически гетерогенна. Описана семья с дефицитом карнитина с окулофарингеальным фенотипом с началом болезни около 50 лет. У больных постепенно появлялись дисфагия, птоз, в ряде случаев была наружная офтальмоплегия, мышечная слабость плечевого и тазового пояса. Это приводило к тяжелым двигательным нарушениям. В мышце карнитин резко снижен, встречались волнистые красные волокна, измененные митохондрии.

Описана женщина в возрасте 52 лет, предъявляющая жалобы на утомляемость, затрудненное дыхание, диффузные миалгии. Была исключена миастения, установлен диагноз – болезнь соединительной ткани; после биопсии мышцы установлен диагноз дерматомиозит. Могла ходить с большим усилием на короткие расстояния с помощью палочки. Получен хороший эффект от преднизолона.

При второй биопсии мышцы установлен диагноз «дефицит карнитина». После лечения (карнитин 5 г/сут, преднизолон 20 мг через день) – выздоровление с нормализацией ходьбы. У сына и дочери – повышенная утомляемость, миалгии, дефицит карнитина в мышце [29].

Патогенез. Жирные кислоты поступают в скелетную мышцу, являясь субстратом для окисления как в покое, так и при физической нагрузке. Окисление жирных кислот с длинной цепью (бета-окисление) происходит в матриксе митохондрий. Транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии осуществляется карнитином, который синтезируется в печени, затем поступает в мышцу. Свободные жирные кислоты трансформируются в ацил-СоА с помощью ацил-СоА дегидрогеназ и, в последующем, соединяются с карнитином. Затем комплекс карнитин-ацил-СоА плюс нейтральный жир проходит через наружную мембрану митохондрий с помощью энзима карнитин пальмитоилтрансфераза (КПТ I), а затем через внутреннюю мембрану с помощью энзима КПТ 2 и проникает в митохондриальный матрикс. В матриксе митохондрии ацил-СоА плюс нейтральный жир высвобождается для бета-окисления с образованием ацетил-СоА, который является субстратом для цикла трикарбоновых кислот Кребса с последующим образованием АТФ в клетке, а карнитин возвращается в мышцу [29, 30].

Диагностика. Случай карнитиновой миопатии (одно из первых описаний с полным выздоровлением после приема карнитина) был представлен С. Angellini и соавт. в 1976 г. [31]. У девочки 10 лет с миопатией неясной этиологии, с тяжелой слабостью мышц тазово-бедренной области, невозможностью без посторонней помощи подняться с кровати и стула, была диагностирована карнитиновая миопатия. При гистохимическом исследовании мышцы, при окраске черным суданом и красным маслом были обнаружены капли липидов в мышечных волокнах

1-го типа. При окраске по Гомори трихром, на АТФазу и окислительные ферменты выявлялись признаки вакуолярной миопатии. При электронной микроскопии отмечалось значительное скопление капель жира вблизи митохондрий и под сарколеммой. При биохимическом исследовании мышцы наблюдалось отсутствие или уменьшение карнитина. Ген картирован в хромосоме 3p21, наследование – аутосомно-рецессивное.

Лечение. Карнитиновая миопатия полностью регрессирует после назначения L- карнитина в дозе 100 мг на кг массы тела, преднизолона по 20 мг через день и диеты, состоящей из среднецепочечных триглицеридов. При системном дефиците карнитина доза препарата составляет 100–400 мг/кг массы тела внутривенно [32].

Дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы II (КПТ II)

Клиника. Недостаточность КПТ II встречается намного чаще, чем недостаточность КПТ I.

У новорожденных с дефицитом этого энзима развивается генерализованная слабость с гипокетонемической гипогликемией, печеночной недостаточностью, кардиомиопатией и внезапной смертью. У взрослых начало заболевания в возрасте 10–20 лет. Ведущий клинический признак – приступы сильных болей в мышцах, крампи и миоглобинурия, которые возникают после умеренной длительной физической нагрузки, на холоде или после приема богатой жирами пищи или на фоне голодания. После приступа мышечных болей развивается слабость, которая регрессирует в течение нескольких часов. Вне болевых приступов никаких проявлений болезни может не быть.

В противоположность больным с гликогенозами, у пациентов с нарушениями липидного обмена симптомы поражения мышц появляются после длительной умеренной физической нагрузки, особенно на фоне голодания. Кроме того, само длительное голодание может вызвать миоглобинурию; в таком случае, возможно поражение любой мышечной группы, включая дыхательные мышцы [14]. Предвестником миоглобинурии являются боли в работающих мышцах, которые никогда не сопровождаются реальным укорочением во время болезненных судорог, что характерно для гликогенозов.

Генетика. Наследственность аутосомно-рецессивная. Ген картирован в хромосомном районе 1p32. Болезнь генетически гетерогенная с 12 различными мутациями. В 60% случаев встречаются точковые мутации в гене, кодирующем КПТ II.

Патогенез. Блокада бета-окисления из-за нарушения транспорта жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий.

Диагностика. Диагноз основан на отсутствии КПТ II в гомогенатах мышц или в митохондриях культивируемых фибробластов кожи (биохимическое исследование). В моче – миоглобин (во время приступа). При гистохимическом исследовании мышцы, при окраске красным маслом или черным суданом

обнаруживаются капли липидов в мышечных волокнах 1-го типа [30].

Лечение. Ограничение жирной пищи, диета, включающая триглицериды со средней цепью (0,5 г на кг массы тела). Ряд авторов использовали препарат Bezafibrate, который отчетливо улучшил окисление жирных кислот в митохондриях скелетной мышцы у 6 взрослых больных [33, 34].

Недостаточность всех ацил-СоА дегидрогеназ (глутаровая ацидурия типа II)

Клиника. Глутаровая ацидурия или недостаточность всех ацил-СоА-дегидрогеназ с улучшением после приема рибофлавина может проявляться у новорожденных и взрослых.

Инфантильный вариант. Существуют сердечные и печеночные формы. Заболевание проявляется в период новорожденности сильным метаболическим ацидозом, рвотой, диареей, гипогликемическими состояниями, мышечной слабостью, гипотонией, пороками развития (поликистоз почек). Быстро развивается гепатомегалия, гипертрофическая кардиомиопатия и аритмия, задержка психического развития. Течение прогрессирующее. Назначение рибофлавина 100 мг в день улучшает симптоматику и дети могут нормально развиваться.

Недостаточность всех ацил-СоА дегидрогеназ у взрослых

Вариант 1. У взрослых множественная недостаточность ацил-СоА дегидрогеназ проявляется симптоматикой очень похожей на симптоматику у больных с дефицитом КПТ2 и с синдромом Мак Ардла (гликогеноз). После физической нагрузки появляются миалгии, крампи, слабость и миоглобинурия. Больной не может подниматься по лестнице из-за мышечных крампи, одышки и слабости. После отдыха состояние улучшается. Болезнь может начаться в позднем детском возрасте.

Вариант 2. Проксимальная миопатия с повышенной утомляемостью и плохой переносимостью физической нагрузки. У таких больных дефицит всех ацил-СоА дегидрогеназ может сопровождается вторичным снижением коэнзима Q-10 в скелетной мышце

Вариант 3. Полимиозитоподобные формы с миалгиями и мышечной слабостью

Примеры 2-го и 3-го вариантов болезни

Мужчина 36 лет. В течение 8 мес постепенно развивалась генерализованная слабость мышц. При осмотре – тетраплегия со слабостью жевательных мышц. Похудел на 14 кг. Уровень КФК крови 2700 (норма 150 М/Е), повышен уровень ЛДГ, АЛД, ГПТ, ГЩТ и молочной кислоты, кетоновые тела в крови. Понижен уровень карнитина в крови. При ЭМГ – миопатия. На ЭКГ – тахикардия.

Первая биопсия: вакуолярная миопатия с отложением липидов, легкое снижение активности всех ацил-СоА дегидрогеназ, особенно с короткой и средней углеводной цепью, уменьшение содержа-

ния карнитина и легкие повреждения митохондрий.

Лечение: карнитин 4 г/сут, рибофлавин 100 мг/сут и преднизолон 75 мг/сут.

Состояние быстро улучшилось. Затем рибофлавин был отменен. Однако через 6 нед больной снова стал жаловаться на слабость мышц и состояние больного прогрессивно ухудшалось. Снова был назначен рибофлавин, и через 2 нед эти симптомы исчезли. Двигательная активность нормализовалась, больной постоянно принимал рибофлавин. При повторной биопсии – показатели жирового обмена в норме, уровень карнитина в норме и нет изменений в митохондриальных комплексах [35].

Мужчина 25 лет. Быстро развились падение аппетита, тошнота, рвоты, жажда. Похудел на 11 кг. Жалобы на боли в мышцах, повышенную утомляемость и затруднение подъема по лестницы. Мог ходить только на короткие расстояния. Вскоре в течение 6 мес перестал поднимать руки выше головы и не мог удерживать голову. Объективно: слабость мышц шеи и лица, мышц фиксирующих лопатки, над- и подостных, дельтовидных, двуглавых плеч, шеи, а также тазового пояса. КК, ЛДГ несколько повышены, карнитин в сыворотке крови также понижен. При ЭМГ – миопатия. Биопсия мышцы – вакуолярная миопатия со скоплением жира (дефицит всех ацил CoA дегидрогеназ, преимущественно с короткой и средней углеводной цепью), повреждением митохондрий и дефицит карнитина. Лечение. Карнитин 3 г в сутки, CoQ₁₀ 120 мг в сутки. Улучшения не было. Добавили рибофлавин 100 мг в сутки. Через 6 мес больной стал ходить, поднимать руки, хотя оставалась боль в мышцах и утомляемость. Особенно страдали мышцы плечевого пояса. Повторная биопсия: снижение ацил CoA дегидрогеназ. К лечению добавлена диета – среднецепочечные триглицериды, а затем преднизолон 8 мг в день. Таким образом, больной получал преднизолон 8 мг в день, среднецепочечные триглицериды, рибофлавин 100 мг в день, L-карнитин 3 г в день. Курс лечения 5 лет. Почти полное выздоровление [35].

У девочки (от кровного брака) 13 лет подросто, в течение 20 дней, развились диффузная слабость мышц, миалгии, и больная перестала ходить. Уровень КФК крови – 538 М/Е (норма <180), энзимы печени в норме. При спектрометрии обнаружен дефицит флаavin-зависимых ацил-CoA дегидрогеназ. Через несколько дней, после назначения рибофлавина (100 мг/день), девочка начала ходить. Через 6 мес от начала лечения – полное выздоровление [36].

Генетика. Болезнь обусловлена мутацией в гене, ответственном за электронный транспорт, flavoprotein dehydrogenase (ETFDH-electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase) в митохондриях и нормальный паттерн ЛДГ [37]. Болезнь генетически гетерогенная. Описаны случаи с аутосомно-рецессивным наследованием с локализацией генов в хромосомах 15q23, 19q13.3 и 4q32. Описаны также редкие случаи с рецессивным, сцепленным с X-хромосомой

типу (гены картированы в Xp15 и Xp19, точковая мутация, замена А на G в нуклеотиде 518).

Диагностика. В моче и крови наблюдается увеличение глутаровой кислоты. В мышце (и других тканях) отмечается снижение активности всех ацил-CoA дегидрогеназ, много свободного жира, вторично уменьшается содержание карнитина. При гистохимическом анализе мышцы находят волнистые красные волокна. На ³¹P-МРС (фосфорной магнитно-резонансной спектрограмме) можно обнаружить изменения энергетического метаболизма, характерные для дефицита ацил-CoA дегидрогеназ [38]. Для точной диагностики необходим анализ ДНК (мутация в гене ETFDH).

Лечение. Отмечен положительный эффект (уменьшение признаков сердечной недостаточности у детей и предупреждение приступов с болями и миоглобинурией у взрослых, а также регресс или замедление прогрессирования миопатии у детей и взрослых) после лечения рибофлавином 100–400 мг в день. Обосновано также назначение карнитина. В случае вторичного снижения CoQ₁₀ – назначение этого энзима в дозе 500 мг в день. Прогноз относительно благоприятный [39].

Дефицит ацил-CoA дегидрогеназ с очень длинной углеводной цепью

Клиника. Описано более 30 больных. Начало в детском и юношеском возрасте. Наиболее частые фенотипы: сердечная форма с фатальной гипертрофической кардиомиопатией и печеночная форма с гипокетонемической гипогликемией наблюдается у детей. Миопатическая форма с приступами мышечной слабостью с миалгиями и миоглобинурией после физической нагрузки, с доброкачественным течением отмечается у взрослых. Лечение рибофлавином (40 мг/сут), карнитином (100 мг/кг/сут), диета – среднецепочечные триглицериды без эффекта.

Описана женщина 71 года с дефицитом очень длинноцепочечной ацил-CoA дегидрогеназы с улучшением после введения дантролена [25]. В возрасте 51 год появилась плохая переносимость физической нагрузки, слабость и напряжение мышц кистей после умеренной физической нагрузки. Позднее стали возникать эпизоды генерализованных миалгий, мышечной слабости и миоглобинурии, которые случались с частотой 1–2 раза в месяц.

При гистологическом исследовании – скопление капель жира в мышце, при биохимическом исследовании (иммуноблотинг) – снижен уровень ацил-CoA дегидрогеназ с ОДЦ в фибробластах кожи и лимфоцитах [26]. Анализ ДНК – точковая мутация в гене ацил-CoA дегидрогеназы с ОДЦ на хромосоме 17p32 (ДНК-анализ) [25]. На ³¹P-МРС (фосфорной магнитно-резонансной спектрограмме) можно обнаружить изменения, энергетического метаболизма, характерные для дефицита всех ацил-CoA дегидрогеназ [38]. Лечение дантроленом по 100 мг дважды в день привело к уменьшению числа атак и выраженности миалгий. За 1 год была только одна атака с генерализованной мы-

шечной слабостью и миалгиями, без миоглобинурии. Добавили к лечению диету со среднецепочечными триглицеридами. В течение 4 лет приступов слабости и миалгий отмечено не было. Дантролен оказывает влияние на ток кальция в мышцу и таким образом ограничивает процесс возбуждения-сокращения мышечных волокон, что предотвращает рабдомиолиз [25, 34].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Di Mauro S. Muscle glycogenoses: an overview. *Acta Myol.* 2007; XXVI: 35-41.
- Kaplan J.C., Hamroun D. The 2013 version of the gene table of monogenic neuromuscular disorders. *Neuromuscul. Disord.* 2012; 22: 1108-1135.
- Di Mauro S., Servidei S., Tsujino S. Disorders of carbohydrate metabolism: Glycogen Storage Diseases. In Rosenberg R.N., Prusiner S.B., DiMauro S., Barchi R.L. (eds). *The molecular and genetic basis of neurological diseases.* Boston: Butterworth-Heinemann 1997:1067-1097.
- Pompe disease: a clinical spectrum, *Genzyme* 2005, pp. 10, 11, 14, 23, 35, 36, 40.
- Ausems M.G.E.M., ten Berg K., Beemer F.A., Wokke J.H.J. et al. Phenotypic expression on late-onset glycogen storage disease type II: identification of asymptomatic adults through family studies and review of reported families. *Neuromuscul. Disord.* 2000; 10 (7): 467-471.
- Raben N., Plotz P., Byrne B.J. Alpha-glucosidase deficiency (glycogenosis type II, Pompe disease). *Curr. Mol. Med.* 2002; 2:145-166.
- Malicdan M.C., Noguchi S., Nonaka I. et al. Lysosomal myopathies: An excessive build-up in autophagosomes is too much to handle. *Neuromuscul. Disord.* 2008; 18 (7): 521-529.
- Dhalmi N., Jan W., Norwood F. et al. Muscle MRI findings in siblings with juvenile-onset acid maltase deficiency (Pompe disease). *Neuromuscul. Disord.* 2008; 18 (5): 408-409.
- Laforet P., Doppler V., Gaillaud et al. Rigid spine syndrome revealing late-onset Pompe disease. *Neuromuscul. Disord.* 2010; 20 (2):128-130.
- Laforet P., Clemens P.R., Corzo D. Safety and efficacy results a randomized, double-blind, placebo-controlled study of alglucosidase alfa for the treatment of Pompe disease in juveniles and adults. *Neuromuscul. Disord.* 2008; 16 (9-10): 832- 833.
- van Capelle C.I., van der Beek N.A.M.E., Hagemans M.L.C. et al. Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: A three-year open-label study. *Neuromuscul. Disord.* 2010; 20 (12): 775-782.
- Orlikowski D., Pellegrini N., Prigent H. et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA) in adult patients with severe respiratory failure due to Pompe disease. *Neuromuscul. Disord.* 2011; 21 (7): 477-482.
- Kiang A., Amalfitano A. Progress and problems when considering gene therapy for GSD-II. *Acta Myol.* 2007; XXVI: 49-52.
- Di Mauro S., Haller R.G. Metabolic Myopathies: Substrate Use Defects. In: *Muscle Diseases*, Schapira A.H.V., Griggs R.C. eds, Boston: Butterworth-Heinemann, 1999, p.225-249.
- Kiechl S., Willeit J., Vogel W. et al. Reversible severe myopathy of respiratory muscles due to adult-onset type III glycogenosis. *Neuromuscul. Disord.* 1999; 9 (6-7):408-410.
- Di Mauro S., Miranda A.F., Sakoda S. et al. Metabolic myopathies. *Amer. J. Med.Genet.* 1986; 25:635- 651.
- Nadaj-Pakleza A.A., Vincitorio C.M., Laforet P. et al. Permanent muscle weakness in McArdle disease. *Muscle Nerve* 2009; 40 (3): 350-357.
- Vissing J., Duno M., Schwartz M., Haerle R.G. Splice mutations preserve myophosphorylase activity that ameliorates the phenotype in McArdle disease. *Brain* 2009; 132:1545-1552.
- Andreu A.L., Nogales-Gadea G., Cassandrini D. et al. McArdle disease: molecular genetic update. *Acta Myol.* 2007; XXVI: 53-57.
- Di Mauro S., Spiegel R. Progress and problem in muscle glycogenoses. *Acta Myol.* 2011; XXX: 96-102.
- Казаков В.М., Кирпичникова Е.С., Скородец А.А., Галевская Я.В. К вопросу о метаболических миопатиях (синдром McArdle). *Клин. мед.* 1971; 4 (8): 147-150.
- Duboc D., Jehenson P., Tran Dinh S. et al. Phosphorus NMR spectroscopy study of muscular enzyme deficiency involving glycogenosis and glycolysis. *Neurology* 1987; 37: 663-671.
- Quinlivan R.M., Beynon R.J. Pharmacological and nutritional treatment trials in McArdle disease. *Acta Myol.* 2007; XXVI: 58-60.
- Musumeci O., Bruno C., Mongini T. et al. Clinical features and new molecular findings in muscle phosphofructokinase deficiency (GSD type VII). *Neuromuscul. Disord.* 2012; 22 (4): 325-330.
- Voermans N.C., Poels P.J., Kluijtmans L.A., van Engeien B.G. The effect of dantrolene sodium in very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuromuscul. Disord.* 2005; 15 (12): 844-846.
- Minetti C., Caravaglia B., Bado N. et al. Very- long- chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency in a child with recurrent myoglobinuria. *Neuromuscul. Disord.* 1998; 8 (1): 3-6.
- Wallace D.C. Mitochondria Genes and Disease. *Hospital Practice.* 1986; 1:77-92
- Rahman S., Schapira A.H.V. Mitochondrial myopathies not due oxidative phosphorylation defects. Disorders of Fatty Acid Oxidation. In: *Muscle Diseases*, Chapter 7, Schapira A.H.V., Griggs R.C. eds, Boston: Butterworth-Heinemann, 1999, p.196-200.
- Howard L.J., Beckerman A.H. A case history of myopathic carnitine deficiency benefited by glucocorticoids and L-carnitine supplementation. *Drug-Nutr. Interact.* 1985; 3:191-96.
- Amato A., Russell J. Carnitine deficiency. *Neuromuscular diseases.* New York, 2008, p. 77, 613
- Angelini C. et al. Carnitine deficiency of skeletal muscle: Report of a treated case. *Neurology.* 1976; 26: 633- 637.
- Liang W.C., Nishino L. State of the art in muscle lipid diseases. *Acta Myol.* 2010; XXX: 351-356
- Laforet P. Treatment of CPT2 deficiency with bezafibrate. *Acta Myol.* 2011; XXX: 152.
- Yamaguchi S., Li H., Purevsuren J. et al. Bezafibrate can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation (FAO) disorders: Evaluation by in vitro probe acylcarnitine assay. *Mol. Genet. Metab.* 2012; 107 (1-2): 87-91.)
- Vergani L., Barile M., Angelini C. et al. Riboflavin therapy. Biochemical heterogeneity in two adult lipid storage myopathies. *Brain* 1999; 122: 2401-2411.
- Gempel K., Topaloglu H., Talim B. et al. The myopathic form of coenzyme Q-10 deficiency is caused by mutations in the electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase (ETF DH) gene. *Brain* 2007; 130:2037-2044.
- Sugai F., Baba K., Toyooka K. et al. Adult-onset multiply acylCoA dehydrogenation deficiency associated with an abnormal isoenzyme pattern of serum lactate dehydrogenase. *Neuromuscul. Disord.* 2012; 22 (2): 159-161.
- Chance B., Leigh J.S., Smith D.S. et al. Phosphorus magnetic resonance spectroscopy studies of the role of mitochondria in the disease process. *Annals N.Y. Acad. Sc.* 1986; 488: 140-53.
- Olsen R.K., Olpin S.E., Andersen B.S. et al. ETF DH mutations as a major cause of riboflavin-responsive multiply acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *Brain* 2007; 130: 2045-2054.

© МАНЕВИЧ Т.М., 2018
УДК 616.57

Маневич Т.М.

МЕТОДЫ КОГНИТИВНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

РГНКЦ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Обзор посвящен современным методам когнитивной реабилитации у пожилых пациентов, страдающих нейродегенеративными заболеваниями (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона), а также приводятся данные о когнитивной реабилитации пациентов с последствиями инсульта и легкими когнитивными расстройствами. Когнитивная реабилитация основывается на механизмах нейропластичности головного мозга и феномене когнитивного церебрального резерва. Доказана эффективность применения у пожилых сочетания аэробных физических упражнений с когнитивным тренингом. В комплексной терапии возможно применение методов психотерапии. Перспективно развитие компьютерных программ (в том числе приложений для смартфонов) для раннего выявления и реабилитации когнитивных расстройств у пожилых. Целесообразен мультимодальный подход к когнитивной реабилитации у пожилых.

Ключевые слова: обзор, когнитивная реабилитация, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, нейродегенеративный, нейропластичность, когнитивный резерв, пожилые, компьютерные когнитивные тесты, нелекарственное лечение.

Для цитирования: Маневич Т.М. Методы когнитивной реабилитации у пожилых пациентов, страдающих нейродегенеративными заболеваниями. *Неврологический журнал* 2018, 23 (2): 63–70 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-2-63-70>.

Для корреспонденции: Маневич Татьяна Михайловна – канд. мед. наук, заведующая отделением гериатрической неврологии, научный сотрудник лаборатории нейрогериатрии и когнитивных нарушений РГНКЦ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, e-mail: manevich_tm@rgnkc.ru

Manevich T.M.

METHODS OF COGNITIVE REHABILITATION OF AGED PATIENTS SUFFERING FROM NEURODEGENERATIVE DISEASES

Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Ostrovitianov str. 1, Moscow, Russia, 117997

Review is dedicated to modern methods of non-pharmacologic cognitive rehabilitation aged patients suffering from neurodegenerative diseases (Alzheimer disease, Parkinson disease). There are data about stroke and mild cognitive impairment (MCI) too. The morphophysiologic basis of cognitive rehabilitation are mechanisms of neuroplasticity and phenomenon of cognitive cerebral reserve. There are scientific evidences of combination of aerobic exercises and cognitive trainings in the elderly. Psychotherapy is one of the eventual methods in complex rehabilitation of cognitive deficit in neurodegenerative disorders in aged persons. Computer-based (and smartphone applications) programs are very perspective for early detection and rehabilitation and nonpharmacologic treatment of cognitive disorders in elderly. Multimodal approach to the cognitive rehabilitation in the elderly is most appropriate.

Key words: review, cognitive rehabilitation, Alzheimer disease, Parkinson disease, neurodegenerative, neuroplasticity, cognitive reserve, aged, elderly, computer-based cognitive tests, non-pharmacologic treatment.

For citation: Маневич Т.М. Методы когнитивной реабилитации у пожилых пациентов, страдающих нейродегенеративными заболеваниями. *Nevrologicheskiy Zhurnal (Neurological Journal)* 2018; 23 (2): 63–70 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-2-63-70>.

For correspondence: Manevich Tatiana Mihailovna – PhD, head of the neurologic geriatric department, scientific researcher of the laboratory of neurogeriatric and cognitive disturbances Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) Address: Ostrovitianov str.1, Moscow, Russia, 117997, e-mail: manevich_tm@rgnkc.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 12.07.17
Accepted 05.02.18

Увеличение продолжительности жизни населения на планете приводит к увеличению распространенности когнитивных расстройств, которые чаще наблюдаются в старшей возрастной группе. У лиц старше 65 лет деменция встречается в 3,5–7% случаев: из них болезнь Альцгеймера (БА) отмечается у 40%, сосудистая деменция – у 20%, смешанная деменция – у 20%, другие типы деменции – у 20% [1–3]. На специализированном неврологическом

приеме до 70–75% обратившихся пациентов имеют недементные расстройства [4, 5].

Качество жизни пожилых людей напрямую зависит от сохранности интеллекта и адаптации в социуме. Долголетие в здравом уме и твердой памяти – цель многих, перешагнувших за 35–40-летний возрастной рубеж. Еще более актуальным становится сохранение памяти, внимания и интеллекта в более позднем возрасте. Учитывая нарастание когнитив-

ных проблем с возрастом, все более социально значимой становится нейропсихологическая реабилитация у пожилых.

Прогноз эффективности когнитивной реабилитации напрямую зависит от когнитивного резерва пациента, т.е. врожденных структурно-функциональных особенностей мозга, предшествующего уровня образования и активности интеллектуальной профессиональной деятельности в прошлом, характера проведения досуга [6]. В основе концепции «когнитивного резерва» лежит идея о том, что у людей с высоким когнитивным резервом имеется способность к формированию оптимальных нейронных сетей и использованию новых нейронных сетей взамен поврежденных (т.е. интеллектуальной гибкости), что может быть связано с долгими годами тренировки подобных способностей с детства и юности, благодаря обучению и активной интеллектуальной профессиональной деятельности [7–9].

Тренировка когнитивных функций в виде развивающих игр давно доказала свою эффективность у детей [10], но процессы нейропластичности происходят не только в развивающемся детском мозге, но и у пожилых людей [11, 12].

Анализ когнитивных функций у 2315 психически здоровых респондентов старше 65 лет в Уэльсе доказал, что изменение образа жизни в пожилом возрасте (правильное питание, увеличение физической активности, увеличение социальных контактов и стимулирование умственной активности, уменьшение употребления алкоголя и отказ от курения) способствуют сохранению когнитивных функций и когнитивного резерва [13].

Концепция нейропластичности позволяет предположить возможность восстановления высших психических функций, несмотря на продолжающийся процесс гибели нейронов и дегенерацию синапсов, так как наряду с генетическими механизмами старения работают и механизмы, противодействующие старению. Имеются данные, что высокая экспрессия мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor (BDNF)), обладающего нейропротективными свойствами, у некоторых пациентов, страдающих БА, позволяет дольше сохранять интеллект и память, чем можно было бы ожидать судя по выраженности атрофических изменений мозга на магнитно-резонансной томографии (МРТ) [14].

Для лечения когнитивных расстройств применяются ноотропные препараты и специфические «противодементные» средства – ингибиторы ацетилхолинэстеразы, блокаторы NMDA рецепторов и другие препараты [15, 16]. В то же время большой научный и практический интерес представляют методы тренировки и восстановления высших психических функций без применения лекарственных средств или в сочетании с фармакотерапией.

Многие пожилые люди имеют опыт работы с компьютером, большинство пенсионеров пользуются гаджетами, многие играют в компьютерные игры (собирают паззлы, играют в карточные игры, шахматы и проч.), пользуются поисковиками и социаль-

ными сетями; и в последующие годы стареть будут еще более «продвинутые» пользователи компьютера и интернета, что делает все более актуальной разработку онлайн - тренингов когнитивных функций.

Когнитивная реабилитация может подразделяться на несколько основных направлений восстановления: 1) речевых и языковых навыков (устная речь, словарный запас, письмо), 2) оперативной памяти, 3) внимания, 4) управляющих функций и бытовых навыков, 5) пространственно-моторных систем [17]. На эти базовые блоки направлена реабилитация высших психических функций после инсульта, травмы головного мозга и др. [18, 19]. При этом подразумевается, что за исключением пострадавшей зоны мозга остальные участки мозга работают нормально и могут в известных пределах взять на себя функции разрушенной области.

Важную роль имеет также коррекция эмоциональных (тревожных и депрессивных) расстройств. Помимо фармакотерапии, для части пациентов подспорьем в сохранении и восстановлении когнитивных и аффективных проявлений служит общение с животными: преданность и физическая близость теплого живого друга – кошки или собаки – помогает пожилому человеку меньше чувствовать одиночество, проявлять заботу, выгуливать на свежем воздухе не только мохнатого питомца, но и заставлять себя пройти несколько кругов вокруг дома. По данным польских авторов, канистерапия («собако́терапия») помогает пожилым пациентам в коррекции тревожных и депрессивных расстройств и ускоряет процесс реабилитации после перенесенных инсультов и др. [20].

В случае нейродегенеративных заболеваний (БА, болезнь Паркинсона (БП) и др.) дегенеративный процесс распространяется в конечном итоге на большинство мозговых структур, поражая их в определенной последовательности и неравномерно (эти закономерности повреждения лежат в основе дифференциально-диагностических признаков разных видов деменций). Тем не менее, имеющийся когнитивный резерв и механизмы нейропластичности и при нейродегенеративном процессе позволяют определить время хотя бы частично компенсировать функцию утраченных нейронов и синапсов за счет других, относительно сохранных структур и сетей мозга [21].

В мультицентровом, рандомизированном, контролируемом клиническом исследовании ACTIVE (Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly – продвинутый когнитивный тренинг для независимой и жизнеспособной старости) приняло участие 3000 пожилых жителей США (средний возраст 74 года, 76% женщин), наблюдавшихся в 6 центрах; анализировалось влияние когнитивного тренинга на улучшение умственных способностей (управление финансами, прием лекарств, пользование телефоном и вождение автомобиля) с последующим наблюдением в течение 5 лет (оценивались ментальные способности, качество жизни, инструментальная активность в повседневной жизни) [22].

Тренинг состоял из 10 сессий по 60-75 мин через 5-6-недельный интервал. Тренинг памяти фокусировался на тренировке вербальной эпизодической памяти, в котором участники инструктировались использовать организацию, визуализацию, ассоциации для улучшения регистрации и воспроизведения списка слов и коротких рассказов. Тренинг мыслительного процессинга фокусировался на решение проблем для серийных паттернов - участников обучали как идентифицировать, блокировать и маркировать паттерны в абстрактных сериях букв и слов и предсказывать следующие элементы в последовательности. Тренинг скорости процессинга фокусировался на поиске зрительных образов, появляющихся на экране компьютера с уменьшающимся временем появления и с увеличением маскировки этих образов. Через 11 и 35 мес после первоначального тренинга проводились 4 дополнительных закрепляющих занятия по 75 мин через 3-недельный период. Анализ результатов подгруппы пожилых пациентов, имевших умеренное когнитивное расстройство, не выявил положительного эффекта когнитивного тренинга в отношении памяти через 2 года, но, также как и у здоровых пожилых людей, было отмечено улучшение мышления и скорости реакций [22], что указывает на необходимость разработки специфических когнитивных тренировок для тренировки памяти при начинающемся нейродегенеративном процессе.

Показано [14, 23], что когнитивный стимуляционный компьютеризированный тренинг увеличивает показатели по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) и качество жизни у больных БА. Но требует изучения, какие из упражнений и техник наиболее оптимальны, какова должна быть продолжительность тренировок. Применение 30-минутных ежедневных компьютерных когнитивных тренировок у 16 австралийских пожилых пациентов с умеренным когнитивным расстройством в течение месяца показало эффективность в отношении улучшении внимания, скорости реакций, зрительной памяти и управляющих функций [23]. Рандомизированное контролируемое исследование компьютерного когнитивного тренинга у 80 больных с начальной и легкой стадией БА 3 раза в неделю на протяжении 12 нед показало статистически значимую эффективность в отношении памяти, внимания, языка и управляющих функций [24]. Кокрейновский обзор 2012 г., посвященный эффективности влияния когнитивной стимуляции на функционирование пациентов с БА, показал, что данный вид когнитивного тренинга оказывает небольшой позитивный эффект на когнитивные функции [21], но требуются дальнейшие более продолжительные проспективные и рандомизированные контролируемые исследования, в которых следует учитывать качество жизни и бытовую адаптацию.

В рандомизированном проспективном интервенционном контролируемом исследовании итальянских ученых, в котором принимали участие 321 пожилой пациент с деменцией легкой и умеренной степени при БА и умеренным когнитивным рас-

стройством, было показано, что проведение когнитивного тренинга на протяжении 2 месяцев (10 сессий по 90 мин в группах по 10 участников, 1 раз в неделю с последующим выполнением домашних заданий) приводит к достоверному улучшению когнитивных функций (памяти, внимания) и функционального статуса (повседневной активности). У пожилых участников контрольной группы, не имевших когнитивного снижения, также улучшились показатели памяти и повседневной активности [25, 26].

Некоторые исследователи полагают, что когнитивные тренировки должны обязательно сочетаться с физическими упражнениями [27]. Как показало рандомизированное контролируемое 6-месячное исследование японских и корейских ученых, в результате полугодовых занятий физическими упражнениями в сочетании с когнитивным тренингом у больных с БА улучшаются показатели Когнитивной подшкалы оценки БА (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale) (ADAS-cog), КШОПС и теста рисования часов [27]. После 12-недельных занятий йогой у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами улучшились показатели зрительно-пространственных навыков, уменьшалась тревожность и депрессивные симптомы [28]. Существуют данные, что регулярные сердечно-сосудистые тренировки – в том числе физическая активность, плавание, занятия на эллиптических тренажерах, скандинавская ходьба и обычные регулярные прогулки на свежем воздухе позволяют замедлить прогрессирование сосудистой деменции (СД) и БА [29, 30]. Мета-анализ изучения концентрации BDNF у пациентов с деменцией, занимающихся аэробными физическими упражнениями, показал рост концентрации этого фактора в периферической крови, положительно коррелировавший с улучшением по данным когнитивных тестов [30]. В рандомизированном контролируемом исследовании финских пациентов с БА было показано, что часовые физические упражнения 2 раза в неделю оказывают незначительный положительный эффект на когнитивные функции [31], что связано, по-видимому, с недостаточной частотой и продолжительностью занятий. Австрийское исследование по профилактике инсульта, в котором приняло участие 877 человек (возраст 65 ± 7 лет, 55% женщин), занимавшихся кардиореспираторным фитнесом, доказало, что более высокий уровень объема кислорода (в миллилитрах) на килограмм массы тела ($\text{vO}_{2\text{max}}$) связан с лучшим общим когнитивным функционированием и выполнением заданий на память, управляющие функции и двигательные навыки. При этом авторами не было выявлено статистически значимой связи между результатами выполнения тестов и наличием изменений в белом веществе, лакунах и атрофией головного мозга [32].

Рандомизированное контролируемое исследование применения гимнастики Тай Чи (медленные плавные упражнения на растяжение мышц и улучшение подвижности суставов конечностей и позвоночника в сочетании с дыхательной гимнастикой и медитацией) в течение 3 нед по 50 мин 3 раза в

неделю в медицинском центре, затем 12 нед самостоятельные занятия дома у 60 пациентов (в возрасте 60 лет и старше), проживающих в Таиланде, с амнестическим вариантом умеренного когнитивного расстройства продемонстрировали достоверное улучшение показателей выполнения тестов на логическую память, пространственные функции и внимание, а также уменьшение риска падений [33].

Проспективное исследование когнитивных функций у 1249 пожилых женщин с вероятным умеренным когнитивным расстройством (средний возраст $82,2 \pm 2,8$ года) на протяжении 5 лет доказало, что дозированные физические нагрузки (ходьба) способствуют уменьшению риска развития деменции [34].

Результаты 6-месячного рандомизированного контролируемого исследования 86 женщин 70–80 лет с вероятным умеренным когнитивным расстройством, которые занимались аэробными физическими упражнениями дважды в неделю, показали достоверное увеличение объема гиппокампа (по данным МРТ мощностью 3 тесла) [35].

Среди нелекарственных методов когнитивной реабилитации применяются также транскраниальная магнитная стимуляция, однако исследования, как правило, малочисленны и необходимо проспективное наблюдение. Мета-анализ 7 исследований (94 пациента) эффективности повторной транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов, страдающих легкой и умеренной деменцией при БА, показал, что высокочастотная магнитная стимуляция (>1.0 Hz) достоверно эффективнее низкочастотной (<1.0 Hz) и стимуляция правой дорсолатеральной префронтальной коры и билатеральная стимуляция дорсолатеральной префронтальной коры достоверно ($p < 0,05$) улучшает когнитивные функции [36]. Но для убедительных выводов относительно эффективности этого метода при БА необходимо проведение дополнительных контролируемых исследований и изучение отдаленных результатов.

Количественный анализ ЭЭГ после 4,5-месячного (54 сеанса) сочетания транскраниальной магнитной стимуляции с когнитивным тренингом показал статистически значимое улучшение показателей КШОПС и увеличение дельта-активности в височных долях мозга у пациентов с легкой стадией БА [37]. Но отдаленные результаты этого исследования еще не получены.

Однако в рандомизированном исследовании LIFE (Lifestyle Interventions and Independence for Elders, Изменения стиля жизни и независимость для пожилых), в котором приняли участие 1635 человек от 70 до 89 лет из 8 центров в США, было продемонстрировано, что занятия умеренной физической активностью (ходьба, тренинг выносливости, упражнения на повышение гибкости), также как и образовательные семинары в сочетании с упражнениями на растяжение верхних конечностей, не оказывают значимого влияния на когнитивные функции и риск развития деменции в течение года [38]. Следует отметить, что для оценки когнитивных функций авторы использовали ограниченный набор тестов (цифровое

символьное кодирование из шкалы Векслера и переработанный тест заучивания слов Хопкинса), не исследовались качество жизни и бытовая активность участников.

Чешские авторы провели одиночное слепое рандомизированное контролируемое исследование эффективности 24 занятий (3 занятия в неделю по 20–30 мин) индивидуальным когнитивным тренингом для психически сохранных (без когнитивных нарушений и депрессии) пожилых людей в возрасте $67,9 \pm 5,59$ (60–84) лет. В группе сравнения проводились занятия по интересам (по собственному выбору пожилого человека). Исследование показало статистически достоверное ($p < 0,05$) улучшение показателей по индексу общего субъективного самочувствия ВОЗ-5 (Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ)) у пожилых людей, занимавшихся деятельностью, выбранной ими самостоятельно [39]. Эти данные указывают на необходимость совершенствования и необходимость индивидуализированного подхода к разработке компьютерных тренингов для пожилых.

Современные когнитивные тренинги – компьютерные игры для пациентов – позволяют в игровой форме тренировать перцепцию, внимание, моторные навыки, память и управляющие функции.

Изучение результатов подобных компьютерных тренингов может помочь в ранней диагностике начинающихся когнитивных расстройств у пожилых людей. Анализ результатов 2212 пользователей (возраст 44–79 лет) компьютерного онлайн тренинга оперативной памяти Luminosity (Сияние), которые в течение года имели 40 тренировочных сессий, а затем 10 контрольных сессий в течение следующего года, в отношении показателей памяти, забывчивости, обучаемости показал, что пользователи с ухудшением показателей на 25% («деклайнеры») имеют повышенный риск развития заболеваний, сопровождающихся когнитивным дефицитом. Авторами обнаружена также статистически значимая положительная корреляция более худших показателей с возрастом участников [40].

Мета-анализ 17 контролируемых исследований когнитивных компьютерных тренингов [41], проведенный американскими психиатрами, показал их достоверную слабую и умеренную эффективность в отношении общих когнитивных способностей, отдельных когнитивных функций (внимание, оперативная и долговременная память), психосоциального функционирования (в том числе уменьшение депрессии). Компьютерные тренинги продемонстрировали наибольший положительный эффект у больных с умеренными когнитивными расстройствами. Достоверность эффективности компьютерных тренингов у больных с деменцией была ниже и касалась улучшения общего когнитивного функционирования и зрительно-пространственных функций. Причем в 3 исследованиях оценивалась эффективность тренингов виртуальной реальности с помощью приставки Wii Nintendo [41].

Китайские авторы, исследовавшие влияние ком-

плексных компьютерных тренировок (75-минутные занятия с использованием механизма обратной связи 3 раза в неделю на протяжении 24 нед) на когнитивные функции пожилых людей старше 70 лет с когнитивными расстройствами, проживающих в домах престарелых, не выявили статистически значимого улучшения при нейропсихологическом исследовании в отношении памяти, языка, зрительно-пространственных функций, хотя тенденции к улучшению были отмечены. В то же время это исследование показало, что у пациентов с глобальной кортикальной атрофией ≤ 15 баллов по данным МРТ головного мозга (1,5 Тесла) достоверно улучшались зрительно – пространственные функции ($p < 0,05$). Возможно ли с помощью подобных тренировок замедлить скорость нейродегенеративного процесса или добиться активации процессов нейропластичности, покажут дальнейшие более длительные проспективные исследования [42].

Анализ когнитивных интервенций у больных, страдающих БА и БП, показал, что применение когнитивной стимуляции при недементных когнитивных расстройствах, а также на ранних стадиях БП способствует улучшению общего когнитивного статуса, социального функционирования, качества жизни и повышает самооценку пациентов. Положительная динамика когнитивного статуса через 20-25 занятий когнитивным тренингом коррелировала с улучшением метаболизма в лобной и теменных долях мозга, а также с повышением экспрессии гена переносчика дофамина DAT1 9/10 повторов [43]. Следует учитывать, что для проведения безупречных и тщательных научных исследований с целью оценки эффективности методик когнитивной реабилитации необходимо продолжительное клинико-психологическое и нейровизуализационное сопоставление, а также анализ биомаркеров.

Анализ эффективности мультимодальной когнитивной реабилитации 240 пациентов с БП показал, что лучшие показатели по тестам ADAS-Cog и Шкалам для последствий БП – познавательные способности (Scales for Outcomes in Parkinson's disease-Cognition (SCOPA-Cog) продемонстрировали пациенты, получавшие комплексную реабилитацию – 4-недельные тренировки в реабилитационном отделении (занятия с ручкой и бумагой, компьютерный тренинг, трансфер-тренинг – задания с использованием перемещения в пространстве с использованием стратегии, навигации, счета, мнемонических правил и др. (например, пойти в магазин, купить продукты и приготовить обед, пойти в банк и оплатить квитанции и т.п.), физические тренировки), затем 6-месячный тренинг дома. Авторы пришли к выводу, что при БП использование компьютерных когнитивных тренировок улучшает оперативную память, скорость процессинга, управляющие функции [44].

Итальянские авторы [45] исследовали эффективность когнитивного тренинга посредством ежедневного выполнения sudoku на протяжении 6 мес у 10 пациентов с БП от 50 до 80 лет в он-периоде, после приема подобранной терапии препаратами леводопы

(у некоторых в сочетании с агонистами дофамина) в сравнении с 10 здоровыми добровольцами того же возраста и 5 пациентами с той же стадией БП, не проходившими когнитивный тренинг. Применялись sudoku легкого уровня 4x4, пациенты заполняли 2 блока ежедневно на протяжении 6 мес. Задания sudoku тренируют оперативную память и внимание. Исследователи оценивали показатели выполнения модифицированной версии теста Струпа в сочетании с функциональной МРТ (оценивалась активация различных зон мозга). У пациентов с БП (как в основной, так и в контрольной группе) наблюдалась экстенсивная активация коры, вовлекающая билатерально верхние лобные извилины, левую нижнюю теменную извилину, билатерально парагиппокампальные извилины, левую верхнюю височную извилину, правые скорлупу и бледный шар и левое хвостатое ядро. У здоровых пожилых людей отмечался другой паттерн активации, включавший левую прецентральную извилину, левую среднюю лобную извилину, правую внутреннюю часть теменной доли и левую нижнюю теменную извилину. У пациентов, прошедших тренинг, достоверно улучшалось время реакции, уменьшалось количество неправильных ответов и пропусков, что сопровождалось уменьшением экстенсивной кортикальной активации. Показатели пациентов, прошедших тренинг, были достоверно лучше и ближе к показателям здоровых людей, чем у больных, не занимавшихся тренингом [45]. Эти данные указывают на необходимость разработки стандартизированных тренировок для улучшения когнитивных функций у пациентов с БП.

Рандомизированное исследование когнитивного тренинга у 87 пациентов (средний возраст 68 лет) с 1–3-й стадией БП доказало, что использование 20 ч самостоятельных занятий тренинга скорости когнитивного процессинга – cognitive speed of processing training (SOPT) (5 заданий ежедневно на протяжении 3 мес) эффективно в отношении улучшения скорости реакций и зрительного внимания [46]. Первичный результат оценивался с помощью теста оценки полезного поля зрения, а вторичный – посредством когнитивного самоопросника и опросника депрессивных симптомов. Авторы статьи ссылаются также на уже доказанную эффективность тренинга SOPT у здоровых пожилых людей – уменьшение на 48% риска дорожных столкновений и прекращения вождения автомобиля в течение ближайших 3–5 лет. Проведенное исследование (уровень доказательности – Класс 3) доказало эффективность тренинга SOPT у пациентов, страдающих легкими и умеренными проявлениями БП [46].

Мета-анализ 5 баз данных по рандомизированным контролируемым исследованиям эффективности когнитивных тренировок у пациентов с 1–3-й стадиями БП (272 пациента) продемонстрировал статистически значимое улучшение в отношении оперативной памяти, скорости реакций и управляющих функций [47].

В слепом рандомизированном исследовании 123 шведских пациентов (средний возраст 62 года) с от-

даленными последствиями перенесенного инсульта (давностью от 10 месяцев до 5 лет) была доказана эффективность мультимодального подхода к реабилитации когнитивных функций у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями [48]. В одной из групп пациентов (41 человек) применялись занятия музыкой и ритмикой, в другой группе (41 человек) – верховая езда. В течение 12 нед пациенты посещали занятия дважды в неделю. Улучшение высших психических функций (по скринингу высших психических функций неврологического института Барроу) и оперативной памяти (по тесту буквенно-числовой последовательности) было стойким и сохранялось через 3 и через 6 мес после проведенной мультимодальной терапии. Также у пациентов статистически значимо повышались показатели силы, походки и равновесия. Это исследование демонстрирует тесную взаимосвязь реабилитации двигательных и когнитивных функций и возможность стойкого улучшения после мультимодальной реабилитации даже в позднем восстановительном периоде инсульта.

Исследование образа жизни и когнитивного резерва 2315 психически здоровых пожилых людей старше 65 лет показало [49], что здоровый образ жизни (диета, фитнес, умеренное употребление алкоголя и отказ от курения) в сочетании с социальной и интеллектуальной активностью способствуют сохранению когнитивных функций в пожилом возрасте.

Применение компьютеризированного моторно-когнитивного тренинга на аппарате Физиомат (Physiomat) у 105 пациентов с легкой и умеренной деменцией в возрасте $82,7 \pm 5,9$ года продемонстрировало статистически достоверное улучшение психометрических показателей [50].

Авторы, изучавшие эффективность использования приложения для смартфона iVitality для оценки 5 традиционных когнитивных тестов (запоминание слов, тест слежения, тест Струпа, время реакции и тест оперативной памяти) у 151 здорового участника (средний возраст $57,3 \pm 5,3$ года) на протяжении 6 мес, доказали статистически достоверную валидность теста слежения и теста Струпа по сравнению с традиционными бумажными вариантами, а также продемонстрировали улучшение показателей теста слежения и теста Струпа у испытуемых на протяжении времени исследования, тогда как показатели запоминания слов, времени реакции и оперативной памяти оставались стабильными [51]. Валидизация приложений для смартфонов с целью нейропсихологического тестирования и когнитивных тренировок в будущем позволит проводить эпидемиологические исследования и расширить возможности он-лайн реабилитации.

В качестве методов нелекарственной терапии когнитивных расстройств могут применяться также методы стандартной психотерапии, такие как поведенческая терапия, ориентация в реальности, поддерживающая терапия, терапия воспоминаниями, а также альтернативные виды психотерапии – арт-терапия, музыкотерапия, терапия деятельно-

стью, и дополнительные виды психотерапии – ароматерапия, светотерапия, мультисенсорный подход, краткосрочные курсы когнитивно-поведенческой и межличностной терапии [52]. Эти методы направлены на улучшение бытовой и социальной адаптации пожилых пациентов, коррекцию эмоциональных и поведенческих расстройств.

Вышеприведенные данные указывают на перспективность и необходимость разработки современных компьютерных программ, направленных на раннее выявление когнитивного дефицита и индивидуализированные тренировки высших психических функций. Целесообразно создание компьютерных программ, позволяющих тренировать несколько когнитивных функций одновременно [53].

Дальнейшее совершенствование программного обеспечения виртуальной реальности позволит разрабатывать компьютерные тренинги для пожилых пациентов с легкими, умеренными недементными когнитивными расстройствами, а также тренинги для больных деменцией, учитывающие индивидуальные особенности изменения когнитивного статуса, а также зрения, слуха, осязания, моторики и координации движений. Для пожилых больных компьютерные тренинги должны быть соответственно адаптированы – иметь четкие яркие, крупные графические картинки, простые инструкции, содержание и дизайн игр должны учитывать вкусы и предпочтения пожилых пользователей.

Необходимо тщательное нейропсихологическое и нейровизуализационное сопоставление результатов когнитивных тренингов, проводимых регулярно в течение длительных периодов наблюдения, чтобы оценить структурные и функциональные изменения у пациентов, эффективность проводимых вмешательств и оптимизировать стратегию и тактику лечения и когнитивной реабилитации пациентов, страдающих нейродегенеративными заболеваниями.

Поиск оптимальных параметров компьютерных тренингов когнитивных функций становится важной задачей, решение которой может значительно улучшить качество и прогноз когнитивной реабилитации пожилых пациентов.

Когнитивная реабилитация у пожилых должна быть комплексной и сочетать тренировку высших психических функций (память, внимание, перцепция и др.) с реабилитацией двигательных функций (занятия физкультурой) и эмоциональной коррекцией, а также социальной адаптацией пожилых, что позволит улучшить качество жизни и бытовую независимость.

Крайне важным для профилактики аффективных нарушений (тревоги, депрессии и др.) у пожилых пациентов является сохранение эмоционально значимых контактов с детьми, внуками, другими родственниками, друзьями и коллегами, соседями и др.

Таким образом, возможности тренировок и хотя бы частичного восстановления функционирования мозга с генетически детерминированным дегенеративным процессом существуют и требуют дальнейшего изучения. Перспективна разработка он-лайн

когнитивных тренингов для пожилых людей в игровой форме, учитывающих особенности возрастных изменений высших психических функций. Чем раньше диагностировано наличие когнитивных нарушений и начато комплексное нейрореабилитационное лечение, тем больше шансов замедлить нейродегенеративный процесс и улучшить когнитивные функции, способствовать активному долголетию

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 6–8, 11–53 см. REFERENCES)

1. Деменции: руководство для врачей. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коверская Н.Н., Мхитарян Э.А. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2011.
2. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.
3. Захаров В.В. Распространенность и лечение когнитивных нарушений в неврологической клинике (Результаты Всероссийского исследования «ПРОМЕТЕЙ»). *Consilium medicum* 2008; 10(2): 25-29.
4. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврологический журнал*. 2006; 11(1): 4-12.
5. Яхно Н.Н., Дамулин И.В. Дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатия. *Росс. мед. журн.* 1999;(5): 3-7.
9. Камчатнов П.Р. Когнитивный резерв, когнитивные нарушения и возможность их медикаментозной коррекции: обзор. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 114 (3):87 – 91.
10. Хейвуд К.Х., Брукс П. Яркий старт: когнитивный тренинг для детей [Электронный ресурс] Клиническая и специальная психология. 2013.(3). URL: <http://psyjournals.ru/psyclin/2013/n3/64007.shtml> (дата обращения: 09.10.2016)

REFERENCES

1. Demencii: rukovodstvo dlja vrachej. N.N.Jahno, V.V.Zaharov, A.B.Lokshina, N.N.Koberskaja, Je.A.Mhitarjan. – 3-e izd. – M.: MEDpress-inform, 2011. – 272 (in Russian).
2. Zaharov V.V., Jahno N.N. Narushenija pamjati. – M.: GJeOTAR-MED, 2003. – 160 s. (in Russian).
3. Zaharov V.V. Rasprostranennost' i lechenie kognitivnyh narushenij v nevrologicheskoy klinike (Rezultaty Vserossijskogo issledovanija "PROMETEJ"). «Consilium medicum», 2008; 10(2): 25-29 (in Russian).
4. Jahno N.N. Kognitivnye rasstrojstva v nevrologicheskoy klinike. *Nevrologicheskij zhurnal*. 2006; 11(1): 4-12 (in Russian).
5. Jahno N.N., Damulin I.V. Discirkuljatornaja (sosudistaja) jencefalopatija. *Ross. med. zhurn.* 1999;(5): 3-7 (in Russian).
6. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2002; (8): 448–460.
7. Bennett D.A., Wilson R.S., Schneider J.A. et al. Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons. *Neurology* 2003;(60): 1909-1915.
8. Placek K., Massimo L., Olm C., et al. Cognitive reserve in frontotemporal degeneration. *Neuroanatomic and neuropsychological evidence Neurology*. 2016; 87(17):1813-1819.
9. Kamchatnov P.R. Kognitivnyj rezerv, kognitivnye narushenija i vozmozhnost' ih medikamentoznoj korrekcii: obzor. *Zhurnal nevropatologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014; 114 (3):87 – 91(in Russian).
10. Hejvud K.H., Bruks P. Jarkij start: kognitivnyj trening dlja detej [Jelektronnyj resurs] Klinicheskaja i special'naja psihologija.

- 2013.(3). URL: <http://psyjournals.ru/psyclin/2013/n3/64007.shtml> (data obrashhenija: 09.10.2016) (in Russian).
11. Anguera J.A., Boccanfuso J., Rintoul J.L., et al. Video game training enhances cognitive control in older adults. *Nature*. 2013;(501): 97-101. Abstract
12. Ball K., Berch D.B., Helmers K.F. et al. Effects of Cognitive Training Interventions With Older Adults. *A Randomized Controlled Trial. JAMA* 2002; (288): 2271-2281.
13. Clare L., Wu Y-T., Teale J.C., et al. Potentially modifiable lifestyle factors, cognitive reserve, and cognitive function in later life: A cross-sectional study. *PLoS Med*. 2017;14(3): 1549-1676
14. Beeri M.S., Sonnen J. Brain BDNF expression as a biomarker for cognitive reserve against Alzheimer disease progression *Neurology*. 2016; 86(8):702 - 3
15. Campbell N.L., Boustani M.A., Skopelja E.N. et al. Medication adherence in older adults with cognitive impairment: a systematic evidence-based review. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012;10(3):165–77.
16. Hajjar E.R., Cafiero A.C., Hanlon J.T. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007;5(4):345–51.
17. Waldron-Perrine B., Axelrod B.N. Determining an appropriate cutting score for indication of impairment on the Montreal Cognitive Assessment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27(11):1189–94.
18. Coen R.F., Cahill R., Lawlor B.A. Things to watch out for when using the Montreal cognitive assessment (MoCA). *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011; 26(1):107–8.
19. Hachinski V. The 2005 Thomas Willis Lecture: stroke and vascular cognitive impairment: a transdisciplinary, translational and transactional approach. *Stroke*. 2007;38(4):1396.
20. Vevoda J., Vevoda S., Souskova A. Influence of canistherapy against anxiety and depression of alder adults. 2nd International Multidisciplinary Scientific Conference on Social Sciences and Arts SGEM2015 Conference Proceedings, ISBN 978-619-7105-44-5 / ISSN 2367-5659 , Aug 26 - Sept 01; Book 1, (1):101 - 108
21. Woods B., Aguirre E., Spector A.E., Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; (2): CD005562.
22. Unverzagt F.W., Smith D.M., Rebok G.W., et al. The Indiana Alzheimer Disease Center's Symposium on Mild Cognitive Impairment. *Cognitive Training in Older Adults: Lessons from the ACTIVE Study. Current Alzheimer Research*. 2009; (6): 375-383
23. Finn M., McDonald S. Computerised cognitive training for older persons with mild cognitive impairment: A pilot study using a randomised controlled trial design. *Brain Impairment*. 2011;12(3):187–199.
24. Cavallo M Hunter E.M., van der Hiele K., Angilletta C. Computerized Structured Cognitive Training in Patients Affected by Early-Stage Alzheimer's Disease is Feasible and Effective: A Randomized Controlled Study. *Arch Clin Neuropsychol*. 2016:1-9.
25. Giuli C., Fattoretti P., Gagliardi C., et al. My Mind Project: the effects of cognitive training for elderly—the study protocol of a prospective randomized intervention study. *Aging Clin Exp Res*. 2017; (29):353–360.
26. Giuli C., Papa R., Lattanzio F., Postacchini D. The Effects of Cognitive Training for Elderly: Results from My Mind Project. *Rejuvenation res*. 2016;19(6):485-494.
27. Min-Ji Kim, Chang-Wan Han, Kyoung-Youn Min et al. Physical Exercise with Multicomponent Cognitive Intervention for Older Adults with Alzheimer's Disease: A 6-Month Randomized Controlled Trial. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2016 May-Aug; 6(2): 222–232.
28. Eyre H.A., Acevedo B., Yang H., et al. Changes in Neural Connectivity and Memory Following a Yoga Intervention for Older Adults: A Pilot Study. *J Alzheimers Dis*. 2016; 52(2):673-84.
29. Han Y.S., Araki T., Lee P.Y. et al. Development and effect of a cognitive enhancement gymnastics program for elderly people with dementia. *J Exerc Rehabil*. 2016;12(4):340-5.
30. Dinoff A., Herrmann N., Swardfager W. et al. The Effect of Exercise Training on Resting Concentrations of Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163037.

31. Öhman H., Savikko N., Strandberg T.E., et al. Effects of Exercise on Cognition: The Finnish Alzheimer Disease Exercise Trial: A Randomized, Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(4):731-8.
32. Freudenberger P., Petrovic K., Sen A. et al. Fitness and cognition in the elderly: The Austrian Stroke Prevention Study. *Neurology.* 2016;86(5):418-24.
33. Sungkarat S., Boripuntakul S., Chattipakorn N. et al. Effects of Tai Chi on Cognition and Fall Risk in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc.* 2017; 65(4):721-727.
34. Wang S., Luo X., Barnes D., et al. Physical activity and risk of cognitive impairment among oldest-old women. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014; 22 (11):1149-57.
35. ten Brinke L.F., Bolandzadeh N., Nagamatsu L.S. et al. Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial. *Br J Sports Med.* 2015; 49 (4): 248-54.
36. Liao X., Li G., Wang A., et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation as an Alternative Therapy for Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2015; 48 (2): 463-72.
37. Gandelman-Martón R., Aichenbaum S., Dobronevsky E. et al. Quantitative EEG After Brain Stimulation and Cognitive Training in Alzheimer Disease. *J Clin Neurophysiol.* 2017; 34 (1): 49-54.
38. Sink K.M., Espeland M.A., Castro C.M., et al. Effect of a 24-Month Physical Activity Intervention vs Health Education on Cognitive Outcomes in Sedentary Older Adults: The LIFE Randomized Trial. *JAMA.* 2015; 314 (8): 781-90.
39. Bureš V., Čech P., Mikulecká J., et al. The effect of cognitive training on the subjective perception of well-being in older adults. *Peer J.* 2016; (4): e2785.
40. Geyer J., Weiner M., Insel P., et al. Evidence for age-associated cognitive decline in a large database of lumsosity internet game scores. *Alzheimers&Dementia.* 2014; 10, (4):902–903.
41. Hill N., Mowszowski L., Naismith S., et al. Computerized Cognitive Training in Older Adults With Mild Cognitive Impairment or Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Psychiatry.* 2017; 174 (4): 329-340.
42. Zhuanga J., Fanga R., Fengb X., et.al. The Impact of Human-Computer Interaction-Based Comprehensive Training on the Cognitive Functions of Cognitive Impairment Elderly Individuals in a Nursing Home. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2013; (36): 245–251.
43. Vemuri P., Fields J., Peter J., Klöppel S. Cognitive interventions in Alzheimer's and Parkinson's diseases: emerging mechanisms and role of imaging. *Current Opinion in Neurology.* 2016; 29(4): 405–411.
44. Reuter I., Mehnert S., Sammer G., et al. Efficacy of a Multimodal Cognitive Rehabilitation Including Psychomotor and Endurance Training in Parkinson's Disease. *Journal of Aging Research.* 2012 (2012); Article ID 235765:15
45. Nombela C., Bustillo P., Castell P., et al. Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease: evidence from neuroimaging. *Front Neurol* 2011; (2): 82.
46. Edwards J.D., Hauser R.A., O'Connor M.L., et al. Randomized trial of cognitive speed of processing training in Parkinson disease. *Neurology.* 2013; (81):1–7.
47. Leung I.H.K., Walton C.C., Hallock H., et al. Cognitive training in Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2015;(85):1843–1851.
48. Bunketorp-Käll L., Lundgren-Nilsson Å., Samuelsson H. et al. Long-Term Improvements After Multimodal Rehabilitation in Late Phase After Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Stroke.* 2017;(48):00-00.DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.016433.
49. Clare L., Wu Y-T., Teale J.C., et al. Potentially modifiable lifestyle factors, cognitive reserve, and cognitive function in later life: A cross-sectional study. *PLoS Med* 2017;14(3): e1002259.
50. Wiloth S., Lemke N., Werner C., Hauer K. Validation of a Computerized, Game-based Assessment Strategy to Measure Training Effects on Motor-Cognitive Functions in People With Dementia *JMIR Serious Games* 2016;4(2):e12DOI: 10.2196/games.5696 PMID: 27432746 PMCID: 4969551
51. Jongstra S., Wijsman L.W., Cachucho R. et al. Cognitive Testing in People at Increased Risk of Dementia Using a Smartphone App: The iVitality Proof-of-Principle Study. *JMIR Mhealth Uhealth* 2017; 5(5):e68
52. Douglas S., James I., Ballard C. Non-pharmacological interventions in dementia. *Advances in Psychiatric Treatment.* 2004; (10):171–179.
53. Ichihara-Takeda S., Takeda K., Ikeda N., et al. Neuropsychological Assessment of a New Computerized Cognitive Task that Was Developed to Train Several Cognitive Functions Simultaneously. *Front Psychol.* 2016;(7): 497.

ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018
УДК 616.57:88

Мороз А.А., Нужный Е.П., Селивёрстов Ю.А., Абрамычева Н.Ю., Кротенкова И.А., Иллариошкин С.Н.

РЕДКАЯ ФОРМА ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИИ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ГЕНОМ DARS2: РОССИЙСКИЙ ОПЫТ

ФГБНУ «Научный центр неврологии», ФГБНУ НЦН, 125367, Волоколамское ш, д. 80, Москва, Россия

Введение. Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола головного мозга и спинного мозга и повышенным лактатом при МР-спектроскопии (ЛССЛ) редкое наследственное заболевание нервной системы, ассоциированное с мутациями гена DARS2. Клинически ЛССЛ проявляется симптоматикой поражения пирамидного тракта, мозжечка, задних канатиков спинного мозга. МРТ выявляет диффузное поражение белого вещества больших полушарий, ствола головного мозга, спинного мозга, МР-спектроскопия – повышение уровня лактата. ЛССЛ считается детской патологией, взрослые формы крайне редки. Мы приводим описание 9 пациентов с взрослой формой заболевания. **Материал и методы.** Обследовано 9 пациентов (4 ж, 5 м; средний возраст $29 \pm 7,8$ года). Всем пациентам проведен неврологический и нейропсихологический осмотр, МРТ головного и спинного мозга и МР-спектроскопия головного мозга, секвенирование гена DARS2. **Результаты.** При секвенировании гена DARS2 обнаружен широкий спектр патогенных мутаций. У всех пациентов была выявлена мутация rs367543010 со сдвигом рамки считывания, затрагивающая второй интрон гена, вторая мутация различалась среди пациентов. 8 пациентов оказались компаунд-гетерозиготными носителями двух мутаций, у одного была найдена лишь одна мутация (диагноз ЛССЛ был выставлен, опираясь на МР-критерии). У всех пациентов выявлены различные симптомы поражения пирамидного тракта, мозжечка, спинного мозга, у 6 – признаки полиневропатии, у 8 – когнитивные и аффективные расстройства. МРТ и МР-спектроскопия выявили типичные для ЛССЛ изменения. **Заключение.** Вероятно, частота встречаемости взрослых форм ЛССЛ значительно выше, чем принято считать на сегодняшний день. ЛССЛ следует рассматривать, как вероятный диагноз, у взрослых пациентов с пирамидной и мозжечковой недостаточностью, а так же лейкоэнцефалопатией по данным МРТ.

Ключевые слова: лейкоэнцефалопатия, белое вещество, ЛССЛ, МРТ, МР-спектроскопия, DARS2, пирамидный синдром, мозжечок.

Для цитирования: Мороз А.А., Нужный Е.П., Селивёрстов Ю.А., Абрамычева Н.Ю., Кротенкова И.А., Иллариошкин С.Н. Редкая форма лейкоэнцефалопатии, ассоциированная с геном DARS2: российский опыт. Неврологический журнал 2018, 23 (2): 71–77 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-2-71-77>.

Для корреспонденции: Мороз Анна Андреевна, аспирант III года обучения, отделение нейрогенетики ФГБНУ НЦН, moroz_anna@yahoo.co.uk.

Moroz A.A., Nuzhnyy E.P., Seliverstov Y.A., Abramychcheva N.Y., Krotchenkova I.A., Illarioshkin S.N.

RARE HEREDITARY LEUKOENCEPHALOPATHY, ASSOCIATED WITH DARS2 GENE MUTATIONS: RUSSIAN EXPERIENCE

Research center of Neurology, Volokolamskoye shosse-80, Moscow, Russia, 125367

Introduction. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation (LBSL) is a rare disease of the nervous system, associated with DARS2 gene. Typical clinical signs are pyramidal, cerebellar, and dorsal column dysfunction symptoms. MRI reveals heterogeneous white matter hyperintensity, selective involvement of the brainstem and spinal cord. MR spectroscopy shows high lactate level. Usually LBSL manifests in a childhood, adult-onset forms are extremely rare. We hereby present 9 cases of the disease manifested in the adulthood. **Material and methods.** Nine patients (4 f, 5 m; 29 ± 7.8 years) were examined. All the patients received a neurologic and neuropsychological testing, brain and spinal cord MRI and MR-spectroscopy, DARS2 gene sequencing. **Results.** DARS2 gene sequencing revealed a high spectrum of different mutations. The frameshift mutation rs367543010 in intron 2 of DARS2 was revealed in all cases. The second mutation differed among the patients. Eight patients were in compound heterozygous state, in one case only a single mutation was found, but the LBSL diagnosis was confirmed by justifying the specific MRI criteria. In all patients different combination of pyramidal, cerebellar and dorsal column symptoms was found. Six patients shows polyneuropathy symptoms, eight patients - psychoneurological symptoms. MRI and MRS revealed findings typical for LBSL. **Conclusion.** Late onset LBSL is not as rare as it was supposed to be. We suppose LBSL shall be considered to be a possible diagnosis in adults with ataxia, pyramidal dysfunction and leukoencephalopathy signs on MRI.

Key words: leukoencephalopathy, cerebral white matter, LBSL, MRI, MR spectroscopy, DARS2, pyramidal dysfunction, cerebellum.

For citation: Moroz A.A., Nuzhnyy E.P., Seliverstov Y.A., Abramychcheva N.Y., Krotchenkova I.A., Illarioshkin S.N. Rare hereditary leukoencephalopathy, associated with DARS2 gene mutations: Russian experience. *Nevrologicheskiy Zhurnal (Neurological Journal)* 2018; 23 (2): 71–77 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-2-71-77>.

For correspondence: Anna A. Moroz, PhD student, department of neurogenetics, Research center of Neurology, Moscow, Russia. E-mail: moroz_anna@yahoo.co.uk

Information about authors:

Anna Moroz: <https://orcid.org/0000-0002-1255-2780>
Evgenii Nuzhnyi: <https://orcid.org/0000-0003-3179-7668>
Yury Seliverstov: <https://orcid.org/0000-0002-6400-6378>
Natalya Abramychева: <https://orcid.org/0000-0001-9419-1159>
Irina Krotenkova: <https://orcid.org/0000-0001-5823-9434>
Sergey Illarionov: <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 11.02.18

Accepted 15.03.18

Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола головного мозга и спинного мозга и повышенным уровнем лактата по данным МР-спектроскопии (ЛССЛ) представляет собой редкое наследственное заболевание нервной системы, проявляющееся в большинстве случаев развитием нижнего спастического парализа, мозжечковыми нарушениями, а также симптомами поражения задних канатиков спинного мозга [1]. Первая публикация, посвященная этому заболеванию, приходится на 2003 г., и с тех пор в литературе все чаще появляются описания клинических случаев ЛССЛ. Тем не менее, эпидемиологические данные по этой болезни на сегодняшний день отсутствуют.

В 2007 г. была показана связь между развитием ЛССЛ и мутациями в гене *DARS2*, кодирующем митохондриальную аспартил-тРНК-синтазу — фермент, отвечающий за присоединение остатка аспарагиновой кислоты к тРНК [2]. В настоящее время описано более 60 мутаций, встречающихся во всех 17 экзонах и некоторых интронах причинного гена [3]. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, таким образом, для его возникновения необходимо наличие мутации в гомозиготном состоянии, либо двух различных патогенных мутаций. Одна из мутаций, как правило, затрагивает 2 интрон гена, а вторая может располагаться в любом ином экзоне либо интроне *DARS2* [3, 4]. Мутации приводят к нарушению сплайсинга и синтезу фермента с резко сниженной активностью, результатом чего является нарушение синтеза всех митохондриальных белков. Клинически ЛССЛ проявляется пирамидной недостаточностью, больше выраженной в ногах, мозжечковым синдромом, нарушением глубокой чувствительности и сенситивной атаксией в результате поражения спинного мозга. Также при ЛССЛ возможно развитие полиневропатии, когнитивных и других психических нарушений [1, 5, 6].

Важно отметить, что для рассматриваемого заболевания описаны специфические изменения, выявляемые при проведении МРТ головного и спинного мозга: изменение сигнала от белого вещества, гипоинтенсивное на T1-взвешенных изображениях (T1-ВИ) и гиперинтенсивное на T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ), локализующееся перивентрикулярно, в глубоких отделах полушарий большого мозга, задних отделах мозолистого тела, заднем бедре внутренней капсулы, полушариях мозжечка, верхних и нижних ножках мозжечка, а также в пирамидных и спинномозжечковых путях. В спинном мозге, преимущественно, на шейном уровне, отмечается расширение патологического процесса на задние

и боковые канатики. При МР-спектроскопии нередко выявляется снижение пика N-ацетиласпартата и повышение пиков лактата и миоинозитола в измененном белом веществе [6–8]. Традиционно ЛССЛ считалась детской патологией, так как заболевание манифестирует, как правило, в детском возрасте и приводит к грубой инвалидизации пациентов к началу третьего десятилетия [3]. Тем не менее, в литературе встречаются единичные случаи описания и взрослых форм ЛССЛ [9–12]. На сегодняшний день ЛССЛ с поздним дебютом мало изучена и представляет определенные сложности для дифференциальной диагностики. Мы приводим описание 9 случаев ЛССЛ с поздним дебютом.

Материал и методы

Нами было обследовано 9 пациентов (4 женщины и 5 мужчин) в возрасте от 21 до 43 лет ($29 \pm 7,8$ года), направленных в Научный центр неврологии (НЦН) в период с 2013 по 2017 гг. Направительные диагнозы включали в себя спиноцереbellарную атаксию, наследственную спастическую параплегию и рассеянный склероз.

Всем пациентам был проведен подробный неврологический и нейропсихологический осмотр, а также МРТ головного и спинного мозга на магнитно-резонансном томографе Magnetom Verio (Siemens, Германия) с величиной магнитной индукции 3 Тесла. МРТ головного мозга включала в себя стандартные режимы T2 dark-fluid (FLAIR), T2-ВИ и T1-ВИ для оценки очагового поражения вещества головного мозга и исключения другой патологии. МРТ спинного мозга выполнялась в режиме T2-ВИ в сагиттальной и аксиальной проекциях.

Кроме того, была проведена одновоксельная магнитно-резонансная спектроскопия по водороду ($^1\text{H-MPC}$) с временем эхо (TE) 30 мс. Воксели выставлялись на участки измененного белого вещества головного мозга.

Геномная ДНК пациентов выделялась из лейкоцитов периферической крови с помощью набора Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega). Все экзоны и прилежащие участки интронов гена *DARS2* амплифицировались в полимеразной цепной реакции с последующим прямым секвенированием на капиллярном генетическом анализаторе ABI Prism 3130 (Applied Biosystems).

Результаты

Молекулярно-генетический анализ выявил у 8 пациентов носительство двух патогенных мутаций в гене *DARS2*, все пациенты находились в компа-

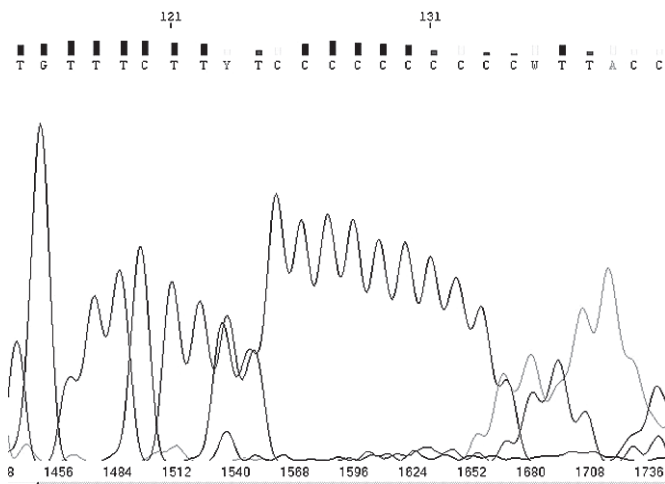


Рис. 1. Мутация с. 228-21_20delTTinsCC (rs367543010, 2 интрон гена DARS2), приводящая к нарушению рамки считывания.

Fig. 1. Frameshift mutation c.228-21_20delTTinsCC (rs367543010) in intron 2 of the DARS2 gene.

унд-гетерозиготном состоянии. У одного пациента была обнаружена лишь одна патогенная мутация, которая, тем не менее, была мажорной. Кроме того, у всех пациентов одна из двух мутаций (у одного пациента единственная мутация) затрагивала второй интрон гена, что приводило к сдвигу рамки считывания и нарушению сплайсинга: с.228-20_21delTTinsC ($n=7$), с.228-21_20delTTinsCC ($n=2$), rs367543010 (рис.1). Вторая мутация затрагивала 5 интрон (с.492+2 T>C, rs14243332 ($n=2$)), 5 экзон (с.455G>T, rs121918208 ($n=2$) и с.416T>C ($n=1$)), 6 экзон (с.536G>A, rs121918210 ($n=2$)) и 6 интрон (с.617-9_617-6delTCTT, rs760225866 ($n=1$)). Все выявленные нами мутации были описаны ранее. Согласно имеющимся на сегодняшний день опубликованным данным, мутации в интроне 2, экзоне 5 и интроне 5 являются частыми. Остальные мутации описаны в литературе в единичных клинических случаях.

У 7 пациентов семейный анамнез не был отягощен. Два пациента являются родными братьями,

Таблица 1.

Характеристика пациентов

Пациент	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Пол	Ж	Ж	М	М	Ж	М	Ж	М	М
Возраст дебюта, лет	27	18	18	13	40	17	18	23	19
Возраст постановки диагноза, лет	39	31	30	28	43	23	24	24	21
Генотип	2 интрон с.228-20_21del TTinsC 5 экзон с.455G>T	2 интрон с.228-20_21del TTinsC 5 интрон с.492+2 T>C	2 интрон с.228-20_21del TTinsCC 6 экзон с.536G>A	2 интрон с.228-20_21del TTinsCC 6 экзон с.536G>A	с.228-20_21del TTinsC 6 интрон с.617-9_617-6delTCTT	2 интрон с.228-20_21del TTinsC 5 экзон с.455G>T	2 интрон с.228-20_21del TTinsC 5 экзон с.416T>C	с.228-20_21del TTinsCC -	2 интрон с.228-20_21del TTinsC 5 интрон с.492+2 T>C
Клинические характеристики									
Пирамидный синдром	++	+	++	+++	+	++	+	++	++
Мозжечковый синдром	++	++	+++	+++	+	+	++	+	+++
Поражение спинного мозга	++	++	+	+	+	++	++	+	+
Полиневропатия	+	++	+++	+++	—	+++	+	—	—
Когнитивные и психопатологические нарушения	++	+	+	+	++	++	+++	—	+++

Примечания: Пирамидный синдром – «+» гиперрефлексия, рефлекс Бабинского, легкий нижний парапарез; «++» гиперрефлексия, рефлекс Бабинского, повышение мышечного тонуса в ногах по спастическому типу, клонусы стоп; «+++» гиперрефлексия, рефлекс Бабинского, повышение мышечного тонуса в ногах по спастическому типу, клонусы стоп, умеренный либо грубый нижний парапарез. Мозжечковый синдром – «+» нистагм, гипотония и гипорефлексия в руках, дисдиадохокинез; «++» нистагм, дизартрия, гипотония и гипорефлексия в руках, дисдиадохокинез, дисметрия, дискоординация, легкая динамическая атаксия; «+++» нистагм, грубая дизартрия, гипотония и гипорефлексия, координационные нарушения, грубая динамическая атаксия, титубация туловища. Поражение спинного мозга – «+» снижение вибрационной чувствительности в ногах; «++» снижение вибрационной чувствительности в ногах, сенситивная атаксия. Полиневропатия – «+» гипестезия; «++» гипестезия, снижение ахилловых рефлексов; «+++» гипестезия, снижение ахилловых рефлексов, деформация стоп. Когнитивные и психопатологические нарушения «+» снижение объема оперативной памяти, снижение активности психической деятельности, утомляемость; «++» тревожно-депрессивное расстройство либо выраженная эмоциональная лабильность; «+++» элементы апраксии, агнозии.

один из пациентов заболел в возрасте 13 лет, другой — в возрасте 18 лет. Тем не менее, клинические проявления заболевания у указанных больных были весьма схожи.

Клинические и нейровизуализационные характеристики пациентов приведены в табл. 1 и 2, соответственно. Возраст дебюта заболевания варьировал от 13 до 40 лет (22,5±8 года). Все пациенты имели схожий фенотип. Первым симптомом во всех приведенных случаях были шаткость и неустойчивость при ходьбе. По мере прогрессирования заболевания у всех пациентов развивался нижний спастический парез от легкого ($n=5$) до умеренного ($n=4$). Кроме того, при осмотре выявлялись повышение глубоких рефлексов с ног ($n=9$), клonusы и патологические рефлексы в ногах ($n=2$). В руках, напротив, тонус был не изменен ($n=3$) либо даже снижен ($n=6$), глубокие рефлексы также не были изменены либо были снижены, сила в руках у всех пациентов была сохранной. У всех больных отмечались мозжечковые симптомы в виде динамической атаксии разной степени выраженности, дисметрии и дискоординации в конечностях в сочетании с интенционным тремором ($n=7$), нистагмом (у 8 пациентов нистагм был выражен негрубо, возникал при фиксации взора

ра и быстро затихал, у одного пациента отмечался грубый крупноразмашистый нистагм с ротаторным компонентом, был постоянным, сохранялся при взгляде во все стороны). У всех 9 пациентов имелись признаки поражения задних канатиков спинного мозга в виде снижения вибрационной чувствительности и сенситивной атаксии. У 7 пациентов были выявлены признаки полиневропатии: снижение болевой чувствительности ($n=4$), деформация стоп по типу полых ($n=4$), у пациентов 3 и 4 отсутствовали ахилловы рефлексы. При электронейромиографии (6 пациентов): во всех случаях были выявлены признаки аксонального процесса с вовлечением сенсорных ($n=1$), моторных ($n=2$), сенсорных и моторных волокон ($n=3$).

У 6 пациентов отмечалось негрубое снижение памяти, у 3 — легкая апраксия в руках. У 2 больных были выявлены мягкие психопатологические нарушения в виде тревожно-депрессивного синдрома, эмоциональной лабильности и плаксивости.

На момент обращения в НЦН стаж заболевания пациентов варьировал от 3 до 15 лет (8±5,3 года). Тем не менее, практически все пациенты были способны самостоятельно передвигаться (за исключением пациентов-сибсов, которые в виду выраженности атак-

Table 1.

Patients' profiles

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sex	F	F	M	M	F	M	F	M	M
Age at onset	27	18	18	13	40	17	18	23	19
Diagnosed at the age of	39	31	30	28	43	23	24	24	21
Genotype	2 intron c.228-20_21del TTinsC 5 exon c.455G>T	2 intron c.228-20_21del TTinsC 5 intron c.492+2 T>C	2 intron c.228-20_21del TTinsCC 6 exon c.536G>A	2 intron c.228-20_21del TTinsCC 6 exon c.536G>A	c.228-20_21del TTinsC 6 intron c.617-9_617-6delTCTT	2 intron c.228-20_21del TTinsC 5 exon c.455G>T	2 intron c.228-20_21del TTinsC 5 exon c.416T>C	c.228-20_21del TTinsCC -	2 intron c.228-20_21del TTinsC 5 intron c.492+2 T>C
Clinical features									
Pyramidal signs	++	+	++	+++	+	++	+	++	++
Cerebellar signs	++	++	+++	+++	+	+	++	+	+++
Spinal cord involvement	++	++	+	+	+	++	++	+	+
Polyneuropathy	+	++	+++	+++	—	+++	+	—	—
Cognitive and mood disturbances	++	+	+	+	++	++	+++	—	+++

Note: Pyramidal signs – «+» hyperreflexia, Babinski sign, slight lower paraparesis; «++» hyperreflexia, Babinski sign, muscle spasticity, foot clonus; «+++» hyperreflexia, Babinski sign, spasticity, foot clonus, severe lower paraparesis. Cerebellar signs – «+» nystagmus, muscle hypotonia in arms, dysdiadochokinesis; «++» nystagmus, dysarthria, hypotonia and hyporeflexia in arms, dysdiadochokinesis, dysmetria, discoordination, amyotaxia; «+++» nystagmus, dysarthria, hypotonia and hyporeflexia in arms, discoordination, severe amyotaxia, titubation. Spinal cord involvement – «+» vibration sensitivity reduction; «++» vibration sensitivity reduction, sensitive ataxia. Polyneuropathy – «+» hypaesthesia; «++» hypaesthesia, decreased ankle jerk reflexes; «+++» hypaesthesia, decreased ankle jerk reflexes, claw feet. Cognitive and mood disturbances – «+» decreased short term memory, decreased mental activity, fatigability; «++» depressive disorders or mood swing; «+++» apraxia, agnosia.

Таблица 2.

Данные магнитно-резонансной томографии пациентов.

Результаты МРТ									
Изменение сигнала от:									
Глубоких отделов белого вещества больших полушарий	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Заднего бедра внутренней капсулы		+	+	+	+	+	+	+	+
Мозолистого тела	+						+	+	
Проекция пирамидных путей в стволе головного мозга	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Мозжечковые ножки		+	+	+	+	+	+	+	+
Червь мозжечка		+				+	+	+	+
Задних и боковых канатиков спинного мозга	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Результаты МР-спектроскопии									
Повышение пика лактата	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Table 2.

MRI data.

MRI signs									
Signal abnormalities:									
Deep white matter	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Posterior limb of the internal capsule		+	+	+	+	+	+	+	+
Corpus callosum	+						+	+	
Pyramidal tracts within the brainstem	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cerebellar peduncles		+	+	+	+	+	+	+	+
Vermis		+				+	+	+	+
Posterior and lateral funiculi	+	+	+	+	+	+	+	+	+
MR-spectroscopy									
Lactate elevation	+	+	+	+	+	+	+	+	+

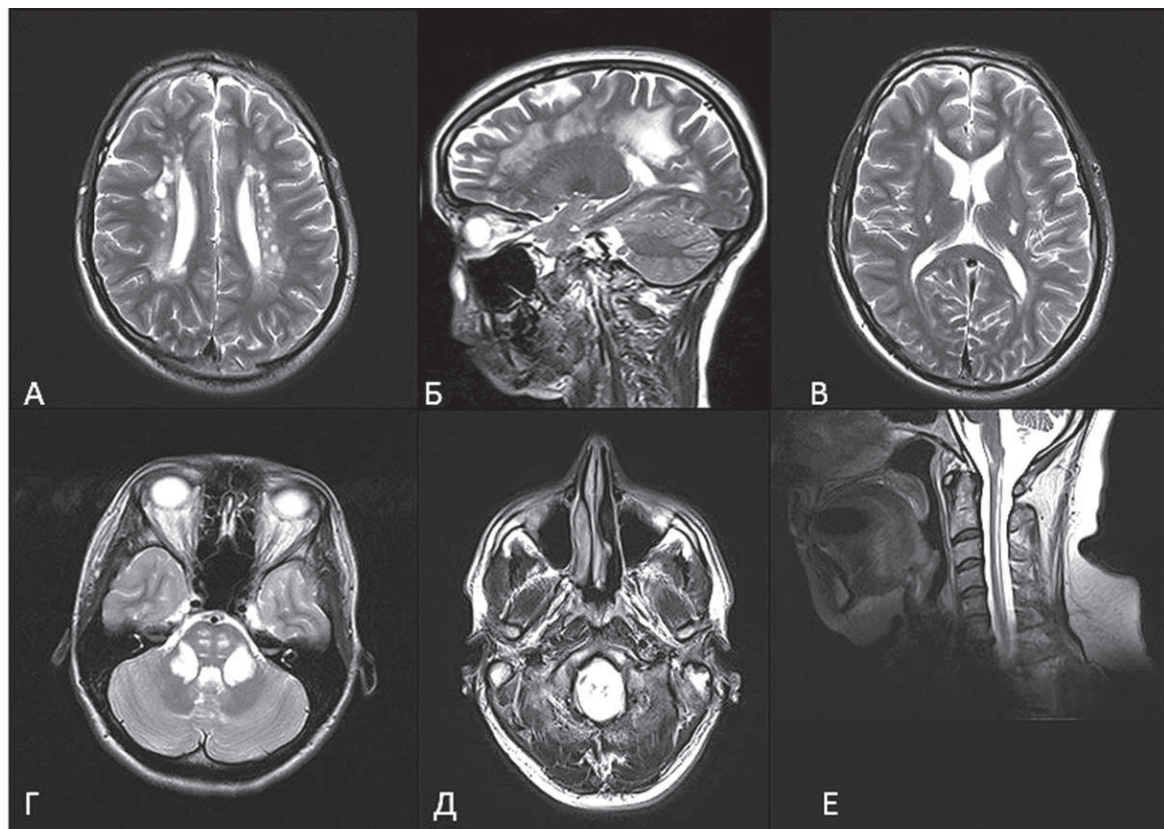


Рис. 2. T2-ВИ МР-изображения в аксиальной и сагиттальной проекциях. Измененный сигнал от: А, Б – глубоких отделов белого вещества больших полушарий; В – заднего бедра внутренней капсулы с обеих сторон; Г – моста головного мозга и средних ножек мозжечка; Д, Е – шейного отдела спинного мозга.

Fig. 2. T2 WI showing hyperintense signal from A, B – deep white matter, C – posterior limb of the internal capsule, D – pons and middle cerebellar peduncles, E, F – cervical spinal cord.

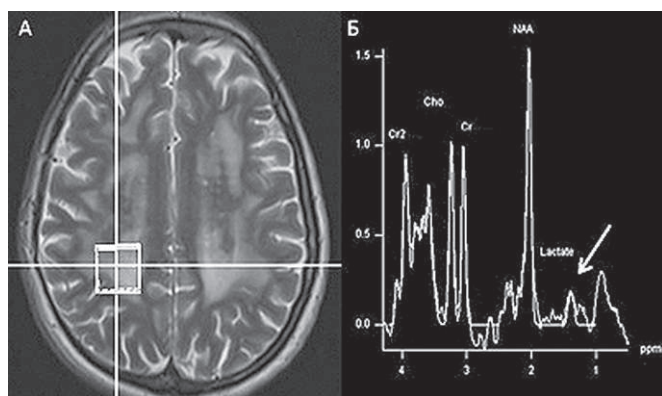


Рис. 3. А – локализация вокселя в зоне измененного белого вещества в правом полушарии большого мозга; Б – МР спектроскопия по водороду с TE=30 мс демонстрирует повышенный пик лактата.

Fig. 3. Single voxel MR spectroscopy. A – voxel localized within the affected white matter, B – elevated lactate level (TE=30).

сии на длительные расстояния передвигались при помощи инвалидного кресла), обслуживать себя, учиться либо работать.

МРТ головного мозга (с захватом шейного отдела спинного мозга) выявила у всех пациентов характерные для ЛССЛ изменения. В перивентрикулярных областях ($n=9$), в проекции кортикоспинальных путей в мосту головного мозга, продолговатом мозге ($n=9$), в задних канатиках спинного мозга и латеральных кортикоспинальных трактах в спинном мозге ($n=9$), в мозолистом теле ($n=4$), заднем бедре внутренней капсулы ($n=7$), в мозжечковых ножках ($n=7$), черве мозжечка и его полушариях ($n=3$) определялись зоны патологического сигнала, гиперинтенсивного на T2-ВИ и гипоинтенсивного на T1-ВИ (рис. 2).

МР-спектроскопия выявила у всех пациентов повышение содержания лактата в измененном белом веществе (рис. 3).

Учитывая небольшую выборку пациентов, сложно говорить о каких-либо клинко-генетических либо клинко-нейровизуализационных корреляциях. Тем не менее, наиболее грубая клиническая симптоматика отмечалась у сибсов, имевших мутации в экзоне 6 гена *DARS2*. У одной пациентки, имевшей наиболее мягкую симптоматику, вторая мутация находилась в интроне 6 в непосредственной близости к экзону 7, и, вероятно, затрагивала его сайт сплайсинга. Корреляций между генотипом и клиническими проявлениями или степенью поражения вещества головного мозга по данным МРТ выявлено не было.

Обсуждение

ЛССЛ была впервые описана сравнительно недавно. На сегодняшний день клинических случаев российских пациентов опубликовано немного. Взрослые формы заболевания считаются крайне редкими — описаны лишь единичные случаи ЛССЛ

с поздним дебютом [9–12]. Нами представлено первое в России описание серии клинических случаев ЛССЛ с поздним началом. Также, насколько нам известно, мы представляем самую крупную на сегодняшний день выборку больных со взрослой формой заболевания.

Следует отметить, что двое из описанных нами пациентов заболели в возрасте 13 (пациент 4) и 17 (пациент 6) лет, что формально относит их группе ЛССЛ с дебютом в детском возрасте. Мы позволили себе включить данных пациентов в нашу выборку в виду того, что классическая ЛССЛ дебютирует в раннем детском возрасте, быстро прогрессирует и приводит к грубой инвалидизации пациентов к началу третьего десятилетия жизни. В представленных же нами случаях заболевание имело мягкое доброкачественное течение, медленную скорость прогрессирования, что в большей мере характерно для взрослых форм ЛССЛ.

Клиническая картина заболевания одного пациента имела типичные для ЛССЛ проявления, нейровизуализационное обследование позволило выявить характерные для заболевания изменения вещества головного мозга, а молекулярно-генетический анализ подтвердил патогенную мажорную мутацию во втором интроне. Опираясь на литературные данные и рекомендации относительно постановки диагноза в аналогичных ситуациях, а также данные Van der Кнаар и соавт., впервые описавших заболевание, пациенту был выставлен диагноз ЛССЛ [2].

Неврологические проявления, имевшие место у пациентов, не отличались от типичной клинической картины, описанной для ЛССЛ. Тем не менее, у всех пациентов были отмечены негрубые нарушения когнитивных функций, что нехарактерно для взрослых форм заболевания. У большинства пациентов не было обнаружено нарушения высших психических функций, тем не менее, практически у всех отметились быстрая утомляемость и снижение активности психической деятельности.

Таким образом, клиническая картина ЛССЛ неспецифична. Сочетание симптомов поражения пирамидного пути, мозжечка и задних канатиков спинного мозга чаще всего наводит на мысль о диагнозе болезни Фридрейха либо иных вариантов спиноцеребеллярных атаксий. Тем не менее, для них не характерно изменение сигнала от вещества головного мозга при проведении МРТ. Фенотип спиноцеребеллярной атаксии в сочетании с поражением задних и боковых канатиков спинного мозга и мозжечка характерны для дефицита витамина B_{12} , однако при гиповитаминозе B_{12} не развивается поражение ствола головного мозга.

Особые сложности возникают при проведении дифференциального диагноза с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы, в особенности с рассеянным склерозом, так как оба заболевания имеют схожую клиническую картину и схожие изменения на МРТ. И все же для ЛССЛ удастся выявить ряд отличительных черт, таких как отсутствие обострений и ремиссий, более медлен-

ное прогрессирование, при МРТ более диффузный и сливной характер очагов поражения вещества головного мозга, которые не накапливают контрастное вещество и не имеют тенденции к регрессии на фоне иммунотерапии.

Таким образом, дифференциальная диагностика ЛССЛ достаточно трудоемка. Особые сложности возникают, когда речь идет о взрослых формах заболевания, так как симптомы выражены негрубо, а их возникновение и развитие сильно растянуты во времени. Остается не до конца ясным, почему возраст дебюта ЛССЛ столь вариабелен — от раннего детского до взрослого возраста. Известно, что возникновение мутаций в гене *DARS2* ведет не к полному прекращению работы митохондриальной аспартил-тРНК-синтетазы, а лишь к снижению ее активности [2, 14]. Вероятно, разные генотипы, а именно комбинации мутаций и их взаимодействие, ведут к снижению ферментативной активности разной степени выраженности. Определенные генотипы могут обуславливать крайне мягкие фенотипические проявления, в виду чего большая часть ЛССЛ с поздним дебютом остается нераспознанной. Создается впечатление, что истинная частота встречаемости ЛССЛ значительно выше, чем принято считать на сегодняшний день. Однако для более точного понимания этого явления и поиска четких клинико-генетических корреляций необходимо обследование более крупных выборок пациентов.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. van der Knaap M.S., van der Voorn P., Barkhof F., et al. A new leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high lactate. *Ann Neurol.* 2003;53:252–258. DOI: 10.1002/ana.10456
2. Scheper G.C., van der Klok T., van Andel R.J., et al. Mitochondrial aspartyl-tRNA synthetase deficiency causes leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation. *Nat Genet* 2007; 39: 534–539.
3. van Berge L., Hamilton E.M., Linnankivi T., et al. LBSL Research Group. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation: clinical and genetic characterization and target for therapy. *Brain.* 2014 Apr;137(Pt 4):1019–1029. doi: 10.1093/brain/awu026.
4. van Berge L., Dooves S., van Berkel C. G., et al. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation is associated with cell-type-dependent splicing of mtAspRS mRNA. *Biochem. J.* 2012; 441: 955–962.
5. Távora D.G., Nakayama M., Gama R.L., et al. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high brain lactate: report of three Brazilian patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65:506–511.
6. Uluc K., Baskan O., Yildirim K.A., et al. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and high lactate: a genetically proven case with distinct MRI findings. *J Neurol Sci.* 2008;273:118–122.
7. Steenweg M.E., van Berge L., van Berkel C.G., et al. Early-onset LBSL: how severe does it get? *Neuropediatrics.* 2012;43:332–338
8. Kassem H., Wafaie A., Abdelfattah S., Farid T. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation (LBSL): assessment of the involved white matter tracts by MRI. *Eur J Radiol.* 2014 Jan;83(1):191–196.
9. Petzold G.C., Bohner G., Klingebiel R., et al. Adult onset leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and normal lactate. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:889–891.
10. Labauge P., Rouillet E., Boespflug-Tanguy O., et al. Familial, adult onset form of leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement: inconstant high brain lactate and very slow disease progression. *Eur Neurol.* 2007;58:59–61.
11. Synofzik M., Schicks J., Lindig T., et al. Acetazolamide-responsive exercise-induced episodic ataxia associated with a novel homozygous *DARS2* mutation. *J Med Genet.* 2011 Oct;48(10):713–715. doi: 10.1136/jmg.2011.090282.
12. Moore S.A., Kumar N., Gavrilova R.H. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement (and high lactate): raising the bar for diagnosis. *J Neurol.* 2012 Nov;259(11):2494–2497. doi: 10.1007/s00415-012-6596-1.
13. Isohanni P., Linnankivi T., Buzkova J., et al. *DARS2* mutations in mitochondrial leukoencephalopathy and multiple sclerosis. *J Med Genet.* 2010;47:66–70.
14. Sauter C., Lorber B., Gaudry A., Loukmane K. et al. Catherine Florentz and Marie Sissler. Neurodegenerative disease-associated mutants of a human mitochondrial aminoacyl-tRNA synthetase present individual molecular signatures. *Sci Rep.* 2015; 5: 17332.

Григорьева В.Н., Тихомиров Г.В., Семенова Т.Н.

АМНЕСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, РЕЧЕВЫЕ И РЕГУЛЯТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ В КЛИНИКЕ ОСТРОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ХВОСТАТОГО ЯДРА

ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, 603950, Нижний Новгород, Россия

Острое развитие когнитивных нарушений в клинической картине ишемического инсульта приводит к диагностическим трудностям. Приводится описание клинического случая острого развития амнестического синдрома в сочетании с апатией, подкорковой афазией, анозогнозией и когнитивными нарушениями у 43-летней больной с ишемическим инсультом. По данным нейровизуализации у больной было выявлено преимущественное поражение головки и тела левого хвостатого ядра. Наиболее стойкими у описанной пациентки оказались расстройства кратковременной слухоречевой памяти «лобно-подкоркового» типа, обеднение речи, нарушения произвольного внимания и управляющих функций, сохранявшиеся через 3 мес после инсульта.

Приводится краткий обзор литературы по вопросам, касающимся патогенеза и клинических особенностей когнитивных нарушений при ишемическом поражении хвостатого ядра.

Ключевые слова: ишемический инсульт; хвостатое ядро; амнестический синдром; когнитивные нарушения.

Для цитирования: Григорьева В.Н., Тихомиров Г.В., Семенова Т.Н. Амнестический синдром, речевые и регуляторные нарушения в клинике острого ишемического инсульта с преимущественным повреждением хвостатого ядра. *Неврологический журнал* 2018; 23 (2): 78–85 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-2-78-85>.

Для корреспонденции: Григорьева Вера Наумовна, доктор медицинских наук, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, 603950, Нижний Новгород, E-mail: vrgr@yandex.ru

Grigoryeva V.N., Tihomirov G.V., Semenova T.N.

AMNESTIC SYNDROME, SPEECH DISORDERS AND EXECUTIVE DYSFUNCTION IN ACUTE ISCHEMIC STROKE WITH PREDOMINANT CAUDATE NUCLEUS LESION

FSBEI HE Privolzhsky Research Medical University MOH Russia, 603950, Nizhny Novgorod, Russia

An acute cognitive decline in a patient with ischemic stroke causes diagnostic difficulties, so analysis of such cases is important. We report the case of a 43-year-old woman with acute ischemic stroke who had anterograde and retrograde amnesia, apathy, lack of illness insight, subcortical aphasia and executive dysfunction. Visuoconstructive functions were relatively preserved. According to magnetic resonance imaging (MRI), the ischemia area involved mainly head and body of the left caudate nucleus.

Long-term episodic memory in this patient had been improving fast within the first three months after the stroke, but verbal short-term memory deficit, word fluency decrease and executive dysfunction regressed insignificantly.

The brief review of the literature is given to summarize the pathogenesis and clinical features of cognitive disorders associated with acute ischemic lesion of caudate nucleus.

Keywords: ischemic stroke; caudate nucleus; amnestic syndrome; cognitive disorders.

For citation: Grigoryeva V.N., Tihomirov G.V., Semenova T.N. Amnestic Syndrome, Speech Disorders And Executive Dysfunction In Acute Ischemic Stroke With Predominant Caudate Nucleus Lesion. *Neurologicheskii Zhurnal (Neurological Journal)* 2018; 23 (2): 78–85 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-2-78-85>.

For correspondence: Vera N. Grigoryeva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, FSBEI HE Privolzhsky Research Medical University MOH Russia, E-mail: vrgr@yandex.ru

Information about authors:

Grigoryeva V.N. <http://orcid.org/0000-0002-6256-3429>

Semenova T.N. <http://orcid.org/0000-0001-5689-2544>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 14.01.18
Accepted 15.03.18

Когнитивные и поведенческие расстройства занимают существенное место в клинике сосудистого поражения базальных ганглиев, поскольку в норме их нейрофизиологическая активность связана с обеспечением не только движений, но и познавательной деятельности [1–9]. Изолированный инфаркт хвостатого ядра встречается редко, составляя около 1% от всех ишемических инсультов [10]. Острое развитие

когнитивных нарушений в его клинической картине приводит к трудностям диагностики [10, 11].

Под нашим наблюдением находилась пациентка И., 43 года, поступившая в региональный сосудистый центр в связи с остро развившимися нарушениями памяти, речи и поведения. В анамнезе отмечались периодические подъемы АД, однако по этому поводу не обследовалась. Пациентка сначала была доставлена в

районную больницу в связи с тем, что у нее внезапно замедлилась речь, и она стала неадекватно вести себя, например, войдя в продуктовый магазин, попросила продавщицу «подключить телефон», перестала ориентироваться в месте, хотя узнавала знакомых людей и могла кратко излагать простые мысли. В течение первых суток она была переведена в региональный сосудистый центр, где по данным компьютерной томографии головы была обнаружена зона острой ишемии в проекции хвостатого ядра слева.

В неврологическом статусе отмечалась сглаженность правой носогубной складки, легкая гипомимия, брадикинезия. Сила в конечностях была сохранена, сухожильные рефлексы с рук и ног — обычной амплитуды, симметричные. Отмечалось пошатывание в пробе Ромберга и легкий интенционный тремор в руках при выполнении пальценосовой пробы. Чувствительных нарушений и менингеальных знаков не было. На первый план в клинической картине выступали когнитивные нарушения: больная правильно указывала свое имя и имена детей, однако допускала грубые ошибки при назывании места своего нахождения и текущей даты, была крайне мало-словна и безынициативна. Ее спонтанная активность ограничивалась удовлетворением основных физиологических потребностей.

Развернутое нейропсихологическое обследование было проведено на 3-й день после развития инсульта. Во время беседы пациентка проявляла мало интереса к происходящему вокруг и к собственному состоянию. Снижение побуждений к деятельности сочеталось с обеднением эмоциональных реакций (абулия). Правильно называла свое имя, но неверно — текущий год, например, считая, что идет 1974 год (вместо 2017). Спонтанная речевая активность была существенно ограничена. На вопросы отвечала замедленно, односложно; периодически отмечалась эхолалия. Явные произносительные дефекты в речи отсутствовали. Словосочетания и предложения были лишены синтаксических ошибок, но построение фраз представлялось упрощенным, а словарный запас — скудным. Повторение букв, слов и простых предложений оставалось сохранным. Выполняла простые задания, но не понимала сложные инструкции (например, не могла показать правой рукой левый глаз). В тесте на литеральные ассоциации пациентка называла за одну минуту 1 слово на заданную букву, а в тесте на категориальные ассоциации не смогла вспомнить ни одного названия растения, что указывало на резкое снижение фонетической и семантической беглости речи. Чтение и написание под диктовку простых слов и словосочетаний было сохранено, однако имелись ошибки при написании сложных слов (аграфия). Эпизодическая память на недавние и отдаленные события была грубо нарушена: не помнила, что ела на завтрак, не могла описать ни события предыдущего дня, ни более отдаленные важные события своей жизни. Также отмечались и выраженные нарушения семантического компонента долговременной памяти как на факты личной истории (неправильно указывала собственный возраст,

год своего рождения, годы рождения детей), так и известные исторические факты (например, ответила, что День Победы празднуют 12 апреля; не смогла назвать годы Великой Отечественной войны). Наряду с конфабуляциями, наблюдались долгие паузы вместо ответа или уход от прямого ответа.

Отмечались выраженные нарушения кратковременной слухоречевой памяти: непосредственно вслед за врачом правильно повторила ряд из трех слов, однако через 5 мин, заполненных интерферирующей деятельностью, не смогла вспомнить ни одного из них. Воспроизвести очень короткий и простой рассказ не смогла. Результаты теста на заучивание не связанных по смыслу 10 слов свидетельствовали о резком снижении продуктивности процесса заучивания: кривая запоминания имела форму «3-3-3-2-2», при этом в ответах присутствовали конфабуляции и персеверации. Через 5 мин больная не воспроизвела ни одного слова и не узнала ни одного слова в списке, включавшем наряду с ранее предъявлявшимися и другие слова. Подсказки категориального типа эффекта не дали. Пациентка не осознавала ошибок в своих высказываниях и не переживала по поводу них, когда на эти ошибки указывал врач. Зрительная память страдала несколько в меньшей степени: в тесте на запоминание 4 предметных изображений смогла активно назвать 2 из них, и правильно узнала 3 картинки из 8 различных изображений.

Способность концентрировать, переключать и поддерживать уровень произвольного внимания была резко снижена: во время обследования больная неоднократно прекращала выполнение заданий и возвращалась к ним только после повторных побуждений со стороны врача. Допустила множество ошибок при выполнении задания на пожимание руки врача в ответ на заданную букву. Не справилась с тестом на вычитание из «100 по 3», не назвав ни одного правильного значения. Простые задания на сложение однозначных цифр выполняла после повторных просьб правильно (операциональная сторона счета не страдала), но не могла справиться с более сложными арифметическими действиями, требовавшими составления программы из нескольких действий. Выявлялись легкие нарушения зрительно-пространственного праксиса в виде небольших дисметрических ошибок при срисовывании куба. Имелись признаки пальцевой агнозии: не могла назвать пальцы своей руки при указании на них врачом, а также показать соответствующий палец при его назывании. Других проявлений аутопагнозии не было. Зрительный, слуховой и кинестетический гнозис оставались сохранными. Выполнение пробы «кулак-ребро-кисть» при оценке динамического праксиса характеризовалось патологической инертностью, персеверациями, невозможностью усвоения двигательной программы. В графической пробе имелись множественные персеверации. Кинестетический праксис по результатам пробы на воспроизведение положения руки сидящего напротив исследователя был сохранен. С заданиями на обобщение, сравнение (тесты на нахождение сходства между объектами) и абстрагирование (толкование переносного смысла

пословиц и поговорок) не справилась. Суммарная оценка по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA-тесту) составила 5 из 30 баллов.

Таким образом, на первый план в нейропсихологическом статусе выступали регуляторные расстройства в виде аспонтанности, замедленности психических процессов, трудностей вхождения в задания; а также резкое снижение беглости речи с уменьшением словарного запаса и амнестический синдром с нарушением заучивания новой и воспроизведения ранее известной информации.

В общем клиническом анализе крови отклонений не было. Имелась дислипидемия. Результаты развернутой коагулограммы и анализов крови на ревматоидный фактор, LE-клетки, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антитела к двухспиральной ДНК не выявили патологии. Показатели общего анализа ликвора были в пределах нормы. Дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий утолщения комплекса интима-медиа, атеросклеротических бляшек и гемодинамически значимых нарушений кровотока по артериям не обнаружило.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга были выявлены 3 зоны острой ишемии, первая из которых занимала область головки и тела хвостатого ядра, чечевицеобразного ядра и внутренней капсулы левого полушария (рис. 1, уровень среза 1, 2). Вторая зона острой ишемии имела небольшие размеры (диаметр до 9 мм) и локализовалась перивентрикулярно у заднего рога левого бокового желудочка, а третья (диаметр до 13 мм) располагалась в левой ножке мозга, распространяясь краниально в проекции черного вещества до субталамического тела Льюиса (см. рис.1, уровень среза 3). Нельзя было исключить также вовлечение в зону ишемии левого сосцевидного тела, хотя достоверно судить о его повреждении было затруднительно ввиду недостаточного пространственного разрешения, заданного программой исследования (в частности, толщина срезов составляла 4 мм и 5 мм). По данным МРТ также выявлялись множественные кисты с перифокальным глиозом как последствия лакунарных инфарктов в полуовальном центре справа, лучистом венце, левом таламусе и перивентрикулярно у заднего рога левого бокового желудочка. Наиболее крупная киста размерами 1,5х5,9х8,6 мм располагалась в лучистом венце справа. МР-ангиография головного мозга патологии не выявила.

На основании результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования был установлен клинический диагноз: «Ишемический инсульт с формированием зон острой ишемии в области базальных ядер и внутренней капсулы слева, перивентрикулярного белого вещества у заднего рога бокового желудочка слева и в левой ножке мозга; неутонченный подтип, острый период. Правосторонний центральный прозопапарез, апатико-абулический синдром, амнестический синдром с явлениями ретроградной и антероградной амнезии, выраженные нарушения управляющих функций, афазия «подкор-

кового типа». Гипертоническая болезнь III ст., риск 4».

Через 3 мес в неврологическом статусе пациентки сохранялась легкая гипомимия и брадикинезия, а также негрубо выраженный мелкоамплитудный интенционный тремор при выполнении пальце-носовой пробы. Речевая активность несколько повысилась по сравнению с острым периодом инсульта, но в целом спонтанная и диалоговая речь оставалась малословной, медленной, характеризовалась трудностями подбора слов и наличием «слов-паразитов» – «типа», «как бы», «ну», «ну вот», «так» и пр. Пациентка сумела сочинить очень короткий рассказ о важном событии в своей жизни (описала, как муж ее встречал после выписки из роддома), однако составила его всего из нескольких простых предложений. Произносительные и синтаксические ошибки в высказываниях отсутствовали; повторение фраз было правильным. В тесте на литеральные ассоциации за одну минуту назвала всего 1 слово на заданную букву, а в тесте на категориальные ассоциации – 4 слова, что указывало на сохранявшееся снижение фонетической и семантической беглости речи. Понимание сложных инструкций, включавших предложные конструкции и конструкции родительного падежа, практически полностью восстановилось. Выявлялись признаки неполной анозогнозии. Так, активных жалоб на состояние здоровья больная не предъявляла, на вопрос о наличии проблем со здоровьем ответила отрицательно. В то же время больная отрицательно ответила на вопрос, смогла бы она вернуться к прежней работе. Понимание сложных инструкций улучшилось, но оставалось замедленным и сопровождалось их проговариванием и повторением. Нарушения памяти частично регрессировали: правильно, хотя и после долгих раздумий, назвала свой возраст и год рождения, возраст и год рождения детей, текущую дату. При проверке кратковременной слухоречевой памяти после однократного предъявления ряда из 5 слов самостоятельно вспомнила лишь 1 слово, однако категориальные подсказки, в отличие от острого периода инсульта, дали некоторый эффект и помогли воспроизвести еще одно слово. Правильно узнала 3 из называвшихся 5 слов. Результаты теста на заучивание не связанных по смыслу 10 слов по сравнению с острым периодом инсульта также несколько улучшились, однако в целом свидетельствовали о выраженном снижении продуктивности процесса заучивания: «кривая запоминания» имела форму «4-4-3-3-4». Не смогла воспроизвести короткий простой рассказ, перепутав последовательность событий и потеряв смысл повествования. Зрительная память, как и в первые после инсульта дни, оказалась несколько сохраннее, чем слухово-речевая: после однократного предъявления 6 предметных изображений самостоятельно вспомнила 2, а узнала среди прочих изображений все 6 предметов. Эпизодическая память по сравнению с острым периодом инсульта улучшилась. Смогла воспроизвести наиболее значимые отдален-

ные события своей жизни, хотя описала их крайне сжато и односложно. События острейшего периода инсульта амнезировала полностью. Семантический компонент долговременной памяти на известные исторические факты по сравнению с острым периодом инсульта улучшился: например, правильно назвала годы Великой Отечественной войны. Семантический компонент долговременной памяти на события личной жизни оставался нарушенным: например, испытывала затруднения при назывании дат рождения детей. Способность концентрировать, переключать и поддерживать уровень произвольного внимания оставалась резко нарушенной: так, больная допустила множество ошибок при вычитании из «100 по 7» и совершенно не справилась с вариантом Б теста «Прокладывания пути». При существенно улучшившейся возможности сравнения и нахождения общих свойств предметов сохранялись выраженные нарушения абстрагирования (по данным выполнения задания на толкование смысла пословиц), хотя интерпретацию результатов затрудняло резкое обеднение речи и трудности подбора слов. С нарушениями абстрактного (словесно-логического) мышления контрастировала сохранность наглядно-действенного мышления: например, больная быстро и безошибочно находила выход из предлагавшихся ей увеличивающихся по сложности нарисованных лабиринтов. Кинестетической апраксии не было. Сохранялись легкие нарушения зрительно-пространственного праксиса, проявлявшиеся, например, в виде утраты перспективы в изображении одного из углов куба при копировании образца. В графической пробе ошибки (персеверации) исчезли, однако выполнение пробы «кулак-ребро-ладонь» отличалось замедленностью и напряженностью, наличием персевераций.

Таким образом, через 3 мес после инсульта мнестические расстройства частично регрессировали, сочетаясь с резким снижением беглости речи, общим замедлением психической деятельности и значительными нарушениями произвольного внимания и управляющих функций, прежде всего — возможности абстрагирования.

Обсуждение

Диагноз ишемического инсульта у больной не вызывал сомнения, однако подтип его остался неуточненным. С учетом наличия в головном мозге у женщины средних лет (43 года) нескольких небольших зон острой ишемии и постишемических лакунарных кист при отсутствии атеросклеротических изменений артерий головы и шеи, можно было предполагать, что при наличии гипертонической болезни развитие инсульта у нее было связано с кардиоэмболией. Для выяснения причин инсульта пациентке было рекомендовано дальнейшее дообследование.

Результаты нейровизуализации указывали на преимущественное поражение левого хвостатого ядра. Изолированный инфаркт хвостатого ядра чаще всего развивается в зонах васкуляризации латеральных и передних лентикулостриарных артерий [11, 12]. Ос-

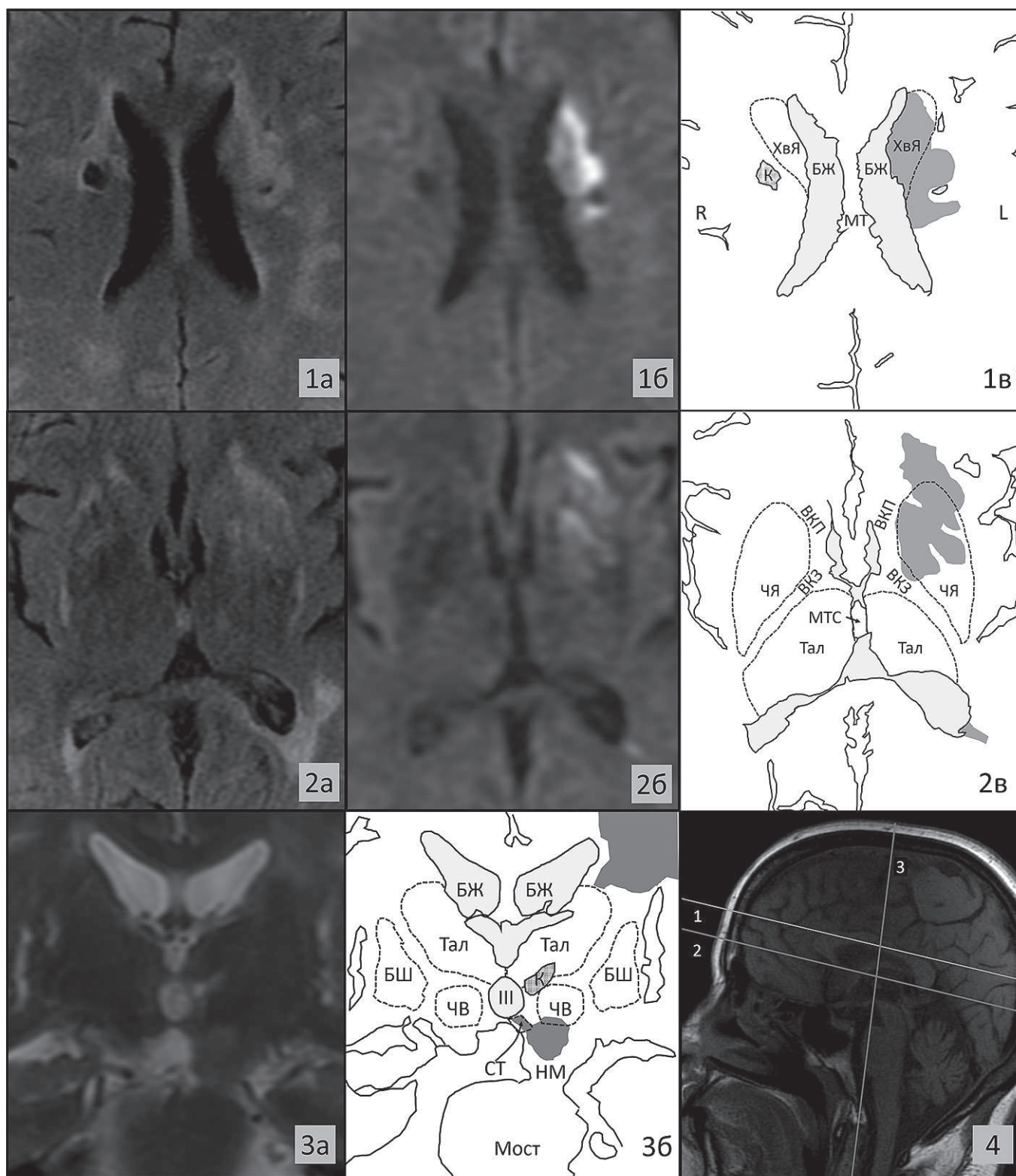
новными его причинами служат кардиоэмболия и ангиопатия мелких сосудов [10, 11, 13].

Ишемический инсульт у наблюдавшейся нами пациентки манифестировал когнитивными и поведенческими расстройствами.

Когнитивные нарушения, в том числе и амнестический синдром, при поражении хвостатого ядра рассматриваются как результат разрушения нейрональных сетей, соединяющих подкорковые структуры с корой головного мозга, прежде всего — с ее префронтальными отделами [4, 6, 14]. До настоящего времени сохранила свое значение модель G.E. Alexander, описывающая 5 параллельных нейрональных кругов, из которых 3 обеспечивают когнитивные функции [15]. Предполагается, что дорсолатеральный круг (дорсолатеральная префронтальная кора–дорсолатеральные отделы хвостатого ядра–бледный шар–таламус–дорсолатеральная префронтальная кора) необходим для полноценной реализации управляющих функций [15]. Передний цингулярный круг, включающий медиальную фронтальную кору, прилежащее ядро, вентромедиальные отделы хвостатого ядра, бледный шар, таламус и медиальную фронтальную кору, имеет отношение к нейрофизиологическому обеспечению мотивационных процессов. Медиальная часть орбитофронтального круга вовлечена в обработку информации о состоянии внутренней среды организма, а латеральная часть орбитофронтального круга (орбитофронтальная кора–вентромедиальные отделы хвостатого ядра–бледный шар–таламус–орбитофронтальная кора) причастна к организации поведенческого ответа с учетом эмоциональной оценки информации [16, 17]. Соответственно, разрушение дорсолатерального префронтального круга, как полагают, приводит к нарушениям управляющих функций, переднего цингулярного круга — к апатии, орбитофронтального круга — к растормаживанию поведенческих реакций [16]. В настоящее время эти представления расширяются [4]. Базальные ганглии стали рассматриваться как «ворота», регулирующие передачу информации в нейрональных кругах путем «включения» или «выключения» таламокортикальных потоков импульсации [18, 19].

Доказано участие базальных ганглиев в нейрофизиологическом контроле когнитивных функций, включая внимание, память, речь, управляющие функции и даже некоторые зрительно-пространственные функции — такие, например, как мысленное вращение объектов для представления их в эгоцентрической системе координат [4, 17–22].

Нейропсихологические и поведенческие расстройства описаны почти у половины больных с очаговым поражением базальных ганглиев [23]. Критическим фактором в отношении тяжести и стойкости когнитивных нарушений считается степень поражения головки хвостатого ядра, в то время как повреждение скорлупы и бледного шара на состоянии познавательных функций сказывается в меньшей степени [7]. Если очаговые повреждения чечевицеобразного ядра чаще проявляются инертностью психических процессов, речевыми и поведенческими стереотипи-



ями, компульсиями [7], то характерными признаками острого сосудистого поражения хвостатого ядра считаются спутанность сознания с психомоторным возбуждением, после уменьшения которого на первый план начинают выходить апатия и абулия, нарушение регуляции психических и поведенческих реакций, расстройства памяти и дизартрия [7, 10]. Наряду с этим указывается на возможность развития

при левосторонних очагах ишемии идеомоторной апраксии в руках, щечно-язычной апраксии, дизартрии и некоторых форм афазии [7, 11, 22]. Кроме того, при правосторонних очагах в стриатуме, особенно распространяющихся на внутреннюю капсулу, описан «моторно-эксплораторный» вариант зрительно-пространственного неглекта, проявляющийся в ограничении поисковых движений правой

Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма пациентки на 9-е сутки госпитализации.

Уровень среза 1: аксиальное сечение через верхнюю часть мозолистого тела. **1а.** FLAIR-ВИ, толщина среза 4 мм. **1б.** Диффузионно-взвешенное изображение с фактором взвешенности диффузии $b=1000$, толщина среза 4 мм. **1в.** Контурная карта зоны острой ишемии на уровне среза 1: показано вовлечение в ишемический очаг головки хвостатого ядра.

Уровень среза 2: аксиальное сечение на уровне нижней части мозолистого тела. **2а.** FLAIR-ВИ, толщина среза 4 мм. **2б.** Диффузионно-взвешенное изображение с фактором взвешенности диффузии $b=1000$, толщина среза 4 мм. **2в.** Контурная карта ишемического поражения на уровне среза 2: показано анатомическое взаимоотношение зоны острой ишемии и основных подкорковых структур.

Уровень среза 3: фронтальное сечение на уровне средней части мозолистого тела. **3а.** T2-взвешенное изображение (толщина среза 5 мм). **3б.** Контурная карта на уровне среза 3, показывающая распространение очага ишемии из левой ножки мозга в направлении левого сосцевидного тела.

4. Уровни позиционирования трех представленных срезов.

Условные обозначения: БЖ – боковые желудочки, III – третий желудочек, НМ – ножка мозга, Мост – Варолиев мост, МТ – мозолистое тело, Тал – Таламус, ХвЯ – хвостатое ядро, ЧЯ – чечевичеобразное ядро, БШ – Бледный шар, ЧВ – чёрное вещество, СТ – сосцевидное тело, ВКП – внутренняя капсула переднее бедро, ВКЗ – внутренняя капсула заднее бедро, МТС – межталамическое сращение, К – постинсультные кисты. Зоны острой ишемии показаны заливкой, постинсультные кисты – точечной заливкой.

Fig. 1. MRI images of the 43-year-old woman with acute ischemic stroke, the 9th day of hospitalization.

The 1st section level: MRI in axial slices at the level of the upper part of the corpus callosum. **1а.** Brain MRI (FLAIR) in axial section showing higher intensity in the left basal ganglion, thickness of slice 4 mm. **1б.** Brain MRI (DWI) in axial section showing restricted diffusion in the left caudate nucleus. **1в.** Schematic representation of the affected left caudate nucleus in this case compared to the axial images of the same patient.

The 2nd section level: MRI in axial slices at the level of the lower part of the corpus callosum. **2а.** Brain MRI (FLAIR), thickness of slice 4 mm. **2б.** Brain MRI (DWI), thickness of slice is 4 mm. **2в.** Schematic representation of the ischemic lesion, the anatomical relationship of the ischemic focus and major subcortical structures is shown.

The 3rd section level: MRI in coronal slices at the level of the middle part of the corpus callosum. **3а.** T2-weighted image, thickness of slice is 5 mm. **3б.** Schematic representation, showing the spread of the ischemic focus from the left cerebral peduncle in the direction of the left mammillary body.

4. The three levels of MRI slices.

Legend: БЖ – lateral ventricles, III – third ventricle, НМ – cerebral peduncles, Мост – pons, МТ – corpus collusum, Тал – thalamus, ХвЯ – caudate nucleus, ЧЯ – lentiform nucleus, БШ – pallidus, ЧВ – substantia nigra, СТ – mammillary bodies, ВКП – anterior limb of internal capsule, ВКЗ – posterior limb of internal capsule, МТС – interthalamic adhesion, К – postischemic cyst.

The areas of acute ischemia are shown by pouring, the postischemic cyst – by multiple points.

руки в левой половине пространства (например, в тестах на обозначение середины отрезка или на зачеркивание символов на листе бумаги) [7, 11, 22]. В то же время не типичен «сенсорно-перцептуальный» вариант зрительно-пространственного неглекта, проявляющийся феноменом «угасания» при билатеральной зрительной стимуляции [10].

Имевшееся у больной снижение побуждений

к деятельности и ограничение спонтанной активности относится к характерным признакам инфаркта хвостатого ядра. Почти у половины пациентов с этой локализацией поражения мозга выявляется совокупность таких нервно-психических нарушений, как уплощение аффекта и отсутствие реакций на эмоционально значимые стимулы, безразличие к окружающим событиям и собственному состоянию, невозможность самопобуждения и инициации целенаправленной деятельности (аспонтанность), резкое обеднение речевой и двигательной активности, отсутствие критики к своему состоянию, «умственная пустота», увеличение латентного периода ответов на задаваемые вопросы при сохранении возможности некоторой интеллектуальной деятельности [5, 10]. Этот синдром в контексте описания поражения подкорковых ганглиев одними авторами обозначается как «апатия», другими — как «абулия», а третьими — как «апатия/абулия» [14, 16]. По мнению L. De Witte и соавт. [24], синдром мотивационно-поведенческих нарушений при поражении базальных ганглиев и таламуса в наибольшей степени соответствует «аутоактивационному» варианту апатии, по классификации R. Levy и B. Dubois [24]. Также для описания этого синдрома используются такие термины, как «атимормия», «психическая акинезия», «утрата психической самоактивации», «дефицит самоактивации» [5, 25]. Указанный синдром описан при двусторонних, реже – односторонних поражениях зрительного бугра, бледного шара, хвостатого ядра или сразу нескольких структур стрио-паллидарной системы, при этом он имеет большое сходство с синдромом поражения дорсо-медиальных отделов префронтальной коры [5, 7]. Его происхождение при сосудистом поражении хвостатого ядра объясняется прерыванием на уровне базальных ганглиев корково-подкоркового переднего цингулярного и дорсолатерального префронтального кругов импульсации [5, 7].

Отмечавшиеся речевые расстройства (резкое обеднение и замедление речи, затруднения при поиске слов, односложность ответов на вопросы, персеверации при достаточно сохраненном понимании речи и назывании предметов) по своим характеристикам близки к той форме афазии, которая в отечественных классификациях обозначается как «динамическая афазия». Ее возникновение при поражении базальных ганглиев объясняют разобщением локализованных в передних и задних отделах коры головного мозга «речевых центров», имеющих связи с левым хвостатым ядром и внутренней капсулой [10].

Двигательная и речевая аспонтанность у больной сочеталась с острым расстройством памяти, которое встречается почти у трети больных с инсультами в области хвостатого ядра, что объясняется вовлечением последнего в нейрофизиологические системы обеспечения памяти [10, 11]. Кроме того, описан случай переходящего нарушения памяти с полной антероградной амнезией и частичной (только на события недавнего прошлого) ретроградной амнезией, который по своим проявлениям соответствовал признакам транзиторной глобальной амнезии,

у больного с очагом острой ишемии в теле правого хвостатого ядра [11]. Хвостатое ядро, как показывают некоторые клинические наблюдения, может быть более значимо для обеспечения мнестических процессов, чем чечевицеобразное ядро [7]. Указанному мнению противоречат результаты проведенного М. Arsalidou и соавт. [6] мета-анализа большого числа публикаций, свидетельствующие о том, что для нейрофизиологического обеспечения рабочей памяти (поддержание в кратковременной памяти поступающей информации и управление ею из всех базальных ганглиев) наиболее значимы передние участки скорлупы чечевицеобразного ядра, а не хвостатое ядро, в то время как активация последнего более важна для организации процессов планирования и произвольного переключения психических процессов. Указывается на то, что при инсультах в области хвостатого ядра более выражены антероградная амнезия и снижение кратковременной памяти, чем ретроградная амнезия и нарушения долговременной памяти [3, 13]. Считается также, что двустороннее поражение хвостатых ядер способно вызывать глобальную амнезию, в то время как при односторонних инсультах с локализацией в области хвостатого ядра мнестические трудности касаются в основном активного воспроизведения информации [1, 3, 10, 26].

У описанной больной в остром периоде инсульта имелись грубые нарушения как долговременной эпизодической и семантической памяти, так и кратковременной памяти, с невозможностью активного воспроизведения и узнавания информации. Однако спустя 3 месяца она восстановила способность кратко описывать наиболее важные эпизоды из своей прошлой жизни и произвольно воспроизводить известные ей до болезни факты из личной и общественной истории. Память на предшествовавшие инсульту события у больной восстанавливалась быстрее, чем кратковременная память, зрительная память восстанавливалась лучше, чем слухоречевая, а узнавание — лучше, чем активное воспроизведение информации. Таким образом, наше наблюдение свидетельствует о возможности развития амнезии даже при одностороннем инфаркте хвостатого ядра, с последующим частичным восстановлением памяти.

Происхождение амнестического синдрома при поражении хвостатого ядра трудно объяснить с позиций представлений о функционировании кортико-стриарно-таламо-кортикальной системы, в связи с чем Т. Benke и соавт. [7] предложили две гипотезы, которые не исключают друг друга. Согласно первой гипотезе, нарушения памяти при повреждении базальных ганглиев обусловлены повреждением их связей с такими стратегически значимыми для мнестических функций структурами, как гиппокамп и таламус. Что касается самого хвостатого ядра, то его роль в обеспечении мнестических процессов до сих пор не столь очевидна, чтобы безоговорочно считать собственно его повреждение причиной расстройств памяти [7]. Согласно второй гипотезе, нарушения памяти при остром ишемическом повреждении хвостатого ядра вторичны по отношению к одновремен-

но возникающим расстройствам мотивации, внимания и управляющих функций [7].

Тяжелые когнитивные, мотивационные и поведенческие нарушения (включающие абулию, нарушения управляющих функций, внимания и памяти) чаще встречаются у больных с обширными инфарктами хвостатого ядра с распространением зоны ишемии на область переднего бедра внутренней капсулы или другие близлежащие структуры [10]. Изолированное и небольшое по размерам ишемическое поражение хвостатого ядра может проявляться лишь легкими речевыми расстройствами, слабостью лицевой мускулатуры или фациобрехиальным парезом в первые дни инсульта [10].

Следует отметить, что в данном случае не исключалось вовлечение левого сосцевидного тела в зону острой ишемии (хотя достоверно утверждать это было невозможно из-за недостаточного пространственного разрешения МР-изображения). Этот факт, по нашему мнению, заслуживает внимания, поскольку даже одностороннее поражение сосцевидного тела способно привести к развитию амнестического синдрома [27]. Для более тонкой морфологической оценки сосцевидных тел, очевидно, требуется повышение разрешающей способности программы сканирования; в первую очередь, целесообразно применение срезов толщиной не более 3 миллиметров.

Заключение

Клиническая картина ишемического инсульта с преимущественным вовлечением хвостатого ядра может включать острое развитие амнестического синдрома, сочетающегося с апатией, речевыми нарушениями и регуляторной дисфункцией.

У наблюдавшейся больной в ближайшие месяцы после инсульта когнитивные нарушения регрессировали лишь частично. Наиболее стойкими оказались расстройства кратковременной слухоречевой памяти, имевшие «лобно-подкорковый» тип, а также обеднение речи, нарушения произвольного внимания и управляющих функций.

Наличие признаков ишемии базальных ганглиев по данным нейровизуализации у описанной больной с остро развившимся амнестическим синдромом не исключало у нее одновременного ишемического повреждения сосцевидных тел, надежно верифицировать которое не удалось в силу недостаточной разрешающей способности использованной программы сканирования.

У больного с острым амнестическим синдромом при ишемическом инсульте, у которого по данным МРТ выявляется преимущественное поражение хвостатого ядра, целесообразно дополнительно оценивать состояние сосцевидных тел, позиционируя срезы через их центры, снижая толщину среза до 3 мм, а также используя другие способы повышения пространственного разрешения изображений.

Авторы выражают благодарность врачу отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения Нижегородского регионального

сосудистого центра Егоровой Елене Александровне за помощь в обследовании больной.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дамулина А.И., Коновалов Р.Н., Кадыков А.С. Постинсультные когнитивные нарушения. Неврологический журнал. 2015; 20(1): 12–19.
2. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Инсульт и когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2011; 2: 8–16.
3. Mendez M.F., Adams N.L., Lewandowsky K. Neurobehavioral changes associated with caudate lesions. Neurology. 1989; 39: 349–354.
4. Su C.Y., Chen H.M., Kwan A.L., et al. Neuropsychological impairment after hemorrhagic stroke in basal ganglia. Arch. Clin. Neuropsychol. 2007; 22(4): 465–74.
5. De Witte L., Engelborghs S., Verhoeven J., et al. Disrupted auto-activation, dysexecutive and confabulating syndrome following bilateral thalamic and right putaminal stroke. Behav. Neurol. 2008; 19(3):145–51.
6. Arsalidou M., Duerden E.G., Taylor M.J. The centre of the brain: topographical model of motor, cognitive, affective, and somatosensory functions of the basal ganglia. Hum. Brain Mapp. 2013; 34(11): 3031–54.
7. Benke T., Delazer M., Bartha L., Auer A. Basal ganglia lesions and the theory of fronto-subcortical loops: neuropsychological findings in two patients with left caudate lesions. Neurocase. 2003; 9(1): 70–85.
8. Ebner C., Schroll H., Winther G., et al. Open and closed cortico-subcortical loops: A neuro-computational account of access to consciousness in the distractor-induced blindness paradigm. Conscious. Cogn. 201; 35 :295–307.
9. Wei W., Wang X.J. Inhibitory Control in the Cortico-Basal Ganglia-Thalamocortical Loop: Complex Regulation and Interplay with Memory and Decision Processes. Neuron. 2016; 92(5): 1093–1105.
10. Kumral E., Evyapan D., Balkir K. Acute caudate vascular lesions. Stroke. 1999; 30(1): 100–8.
11. Ravindran V., Jain S., Ming A., Bartlett R.J. Transient global amnesia in a patient with acute unilateral caudate nucleus ischemia. J. Clin. Neurosci. 2004; 11(6): 669–72.
12. Ghika J.A., Bogousslavsky J., Regli F. Deep perforators from the carotid system: template of the vascular territories. Arch. Neurol. 1990; 47: 1097–1100.
13. Caplan L.R., Schmammann J.D., Kase C.S., et al. Caudate infarcts. Arch. Neurol. 1990;47:133–143
14. Петрова Е.А., Поневежская Е.В., Савина М.А., Скворцова В.И. Клинические особенности постинсультной апатии. Журнал неврологии и психиатрии им. с.с. Корсакова. 2012; 2: 15–19.
15. Alexander G.E., DeLong M.R., Strick P.L. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Ann.Rev.Neurosci. 1986; 9: 357–381
16. Bonelli R.M., Cummings J.L. Frontal-subcortical circuitry and behavior. Dialogues Clin. Neurosci. 2007; 9 (2): 141–51.
17. Bellebaum C., Koch B., Schwarz M., Daum I. Focal basal ganglia lesions are associated with impairments in reward-based reversal learning. Brain. 2008; 131 (3): 829–41.
18. Frank M.J., Santamaria A., O'Reilly R.C., Willcutt E. Testing computational models of dopamine and noradrenaline dysfunction in attention deficit/hyperactivity disorder. Neuropsychopharmacology. 2007; 32(7): 1583–99.
19. Chatham C.H., Badre D. Multiple gates on working memory.Curr. Opin. Behav. Sci. 2015; 1: 23–31.
20. Trapp S., Schroll H., Hamker F.H. Open and closed loops: A computational approach to attention and consciousness. Adv. Cogn. Psychol. 2012; 8 (1): 1–8.
21. Hikosaka O., Ghazizadeh A., Griggs W., Amita H. Parallel basal ganglia circuits for decision making. Neural. Transm. (Vienna). 2017. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1691-1> (accessed 2 February 2017).
22. Amin O.S. Acute dysarthria, dense left hemiparesis and left sensory neglect: is it striatocapsular infarction? BMJ Case Rep. 2012;10 1136/bcr-2012-007264. doi: 10.1136/bcr-2012-007264. Available at: <http://casereports.bmj.com/content/2012/bcr-2012-007264.long>.
23. Bhatia K.P., Marsden C.D. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. Brain. 1994; 117(Pt 4): 859–76.
24. Levy R., Dubois B. Apathy and the Functional Anatomy of the Prefrontal Cortex-Basal Ganglia Circuits. Cerebral Cortex. 2006; 16 (7): 916–928.
25. Habib M. Athymhormia and disorders of motivation in basal ganglia disease. Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. 2004; 16 (4): 509–524.
26. Westmacott R., McDonald K.P., deVeber G., et al. Neurocognitive outcomes in children with unilateral basal ganglia arterial ischemic stroke and secondary hemidystonia. Child Neuropsychol. 2017; 12: 1–15.
27. Male S., Zand R. Isolated Mammillary Body Infarct Causing Global Amnesia: A Case Report. J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2017; 26(3): 50–52

REFERENCES

1. Damulina A.I., Kononov R.N., Kadykov A.S. Poststroke cognitive impairments. Nevrologicheskii zhurnal. 2015; 20(1): 12–19 (in Russian).
2. Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Stroke and cognitive disorders. Nevrologiya, neyropsikhiatriya i psikhosomatika. 2011; 2: 8–16. (in Russian).
3. Mendez M.F., Adams N.L., Lewandowsky K. Neurobehavioral changes associated with caudate lesions. Neurology. 1989; 39: 349–354.
4. Su C.Y., Chen H.M., Kwan A.L., et al. Neuropsychological impairment after hemorrhagic stroke in basal ganglia. Arch. Clin. Neuropsychol. 2007; 22(4): 465–74.
5. De Witte L., Engelborghs S., Verhoeven J., et al. Disrupted auto-activation, dysexecutive and confabulating syndrome following bilateral thalamic and right putaminal stroke. Behav. Neurol. 2008; 19(3):145–51.
6. Arsalidou M., Duerden E.G., Taylor M.J. The centre of the brain: topographical model of motor, cognitive, affective, and somatosensory functions of the basal ganglia. Hum. Brain Mapp. 2013; 34(11): 3031–54.
7. Benke T., Delazer M., Bartha L., Auer A. Basal ganglia lesions and the theory of fronto-subcortical loops: neuropsychological findings in two patients with left caudate lesions. Neurocase. 2003; 9(1): 70–85.
8. Ebner C., Schroll H., Winther G., et al. Open and closed cortico-subcortical loops: A neuro-computational account of access to consciousness in the distractor-induced blindness paradigm. Conscious. Cogn. 201; 35 :295–307.
9. Wei W., Wang X.J. Inhibitory Control in the Cortico-Basal Ganglia-Thalamocortical Loop: Complex Regulation and Interplay with Memory and Decision Processes. Neuron. 2016; 92(5): 1093–1105.
10. Kumral E., Evyapan D., Balkir K. Acute caudate vascular lesions. Stroke. 1999; 30(1): 100–8.
11. Ravindran V., Jain S., Ming A., Bartlett R.J. Transient global amnesia in a patient with acute unilateral caudate nucleus ischemia. J. Clin. Neurosci. 2004; 11 (6): 669–72.
12. Ghika J.A., Bogousslavsky J., Regli F. Deep perforators from the carotid system: template of the vascular territories. Arch. Neurol. 1990; 47: 1097–1100.
13. Caplan L.R., Caplan L.R., Schmammann J.D., Kase C.S., et al. Caudate infarcts. Arch. Neurol. 1990;47:133–143
14. Petrova E.A., Ponevezhskaia E.V., Savina M.A., Skvortsova V.I. Clinical features of post stroke apathy. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2012; 2: 15–19. (in Russian).
15. Alexander G.E., DeLong M.R., Strick P.L. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Ann. Rev. Neurosci. 1986; 9: 357–381
16. Bonelli R.M., Cummings J.L. Frontal-subcortical circuitry and behavior. Dialogues Clin. Neurosci. 2007; 9 (2): 141–51.
17. Bellebaum C., Koch B., Schwarz M., Daum I. Focal basal ganglia lesions are associated with impairments in reward-based reversal learning. Brain. 2008; 131 (3): 829–41.
18. Frank M.J., Santamaria A., O'Reilly R.C., Willcutt E. Testing computational models of dopamine and noradrenaline dysfunction in attention deficit/hyperactivity disorder. Neuropsychopharmacology. 2007; 32(7): 1583–99.
19. Chatham C.H., Badre D. Multiple gates on working memory.Curr. Opin. Behav. Sci. 2015; 1: 23–31.
20. Trapp S., Schroll H., Hamker F.H. Open and closed loops: A computational approach to attention and consciousness. Adv. Cogn. Psychol. 2012; 8 (1): 1–8. doi: 10.2478/v10053-008-0096-y.
21. Hikosaka O., Ghazizadeh A., Griggs W., Amita H. Parallel basal ganglia circuits for decision making. Neural. Transm. (Vienna). 2017;2. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1691-1>
22. Amin O.S. Acute dysarthria, dense left hemiparesis and left sensory neglect: is it striatocapsular infarction? BMJ Case Rep. 2012; . pii: bcr-2012-007264. doi: 10.1136/bcr-2012-007264.
23. Bhatia K.P., Marsden C.D. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. Brain. 1994; 117(Pt 4): 859–76.
24. Levy R., Dubois B. Apathy and the Functional Anatomy of the Prefrontal Cortex-Basal Ganglia Circuits. Cerebral Cortex. 2006;16(7): 916–928.
25. Habib M. Athymhormia and disorders of motivation in basal ganglia disease. Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. 2004; 16 (4): 509–524.
26. Westmacott R., McDonald K.P., deVeber G., et al. Neurocognitive outcomes in children with unilateral basal ganglia arterial ischemic stroke and secondary hemidystonia. Child Neuropsychol. 2017; 12: 1–15.
27. Male S., Zand R. Isolated Mammillary Body Infarct Causing Global Amnesia: A Case Report. J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2017; 26(3): 50–52

Самойлова Ю.Г.¹, Ротканк М.А.¹, Жукова Н.Г.¹, Матвеева М.В.¹,
Толмачев И.В.¹, Тонких О.С.¹, Кудлай Д.А.²

ПРИМЕНЕНИЕ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА И КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050, Томск, Россия

²ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации ФМБА России, Москва, Россия

Введение. Когнитивная дисфункция на сегодняшний день является доказанным осложнением сахарного диабета (СД). Однако, вопрос о наличии анатомических и метаболических изменений в головном мозге, а также их связи с показателями углеводного обмена, до сих пор остается открытым. **Цель.** Изучить результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) и протонной магнитно-резонансной спектроскопии головного мозга пациентов с СД 1-го типа молодого возраста и их зависимость от показателей углеводного обмена и результатов нейропсихологического тестирования. **Материал и методы.** Обследовано 120 пациентов с СД 1-го типа, группу контроля составили 36 здоровых лиц. Всем участникам проведено нейропсихологическое тестирование и анализ углеводного обмена (гликемия натощак, гликированный гемоглобин). 58 пациентам с СД 1-го типа и 20 лицам из группы контроля проведено непрерывное мониторирование гликемии с определением коэффициентов вариабельности и выполнены МРТ и протонная магнитно-резонансная спектроскопия головного мозга. Статистическая обработка проведена с помощью программы IBM SPSS Statistics 20.0. **Результаты.** Выявлено снижение суммарного балла МоСа-теста у пациентов с СД 1-го типа до 25-26 ($p < 0,001$). Оценка результатов МРТ показала снижение объема серого и увеличение объема белого вещества коры головного мозга ($p < 0,05$) у пациентов с СД 1-го типа, дополнительный анализ гиппокампа с обеих сторон не выявил достоверного изменения его объема, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). По результатам протонной магнитно-резонансной спектроскопии головного мозга выявлены значимые изменения содержания основных метаболитов (N-ацетиласпартат, креатин, креатинфосфат, холин) в клетках головного мозга ($p < 0,05$), а также их взаимосвязи с показателями вариабельности гликемии ($p < 0,05$). **Заключение.** СД 1-го типа ассоциирован со снижением памяти и внимания. Методом МРТ выявлено уменьшение объемов серого вещества и увеличение объемов белого вещества коры головного мозга у пациентов с СД 1-го типа. Разницы в объемах гиппокампа не обнаружено. Статистический анализ выявил взаимосвязь между показателями вариабельности гликемии у пациентов с СД 1-го типа и содержанием основных метаболитов, в частности креатина, в клетках головного мозга, особенно в гиппокампе ($p < 0,05$).

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа; головной мозг; магнитно-резонансная спектроскопия; когнитивная дисфункция; креатин; гиппокамп.

Для цитирования: Самойлова Ю.Г., Ротканк М.А., Жукова Н.Г., Матвеева М.В., Толмачев И.В., Тонких О.С., Кудлай Д.А. Применение магнитно-резонансных методов исследования головного мозга у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и когнитивной дисфункцией. *Неврологический журнал* 2018; 23 (2): 86–92 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-2-86-92>.

Для корреспонденции: Ротканк Мария Алексеевна, ассистент кафедры профилактики детских болезней с курсами поликлинической педиатрии и инфекционных болезней детского возраста ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, e-mail: rotkank.mariya@mail.ru

Samoylova Y.G.¹, Rotkank M.A.¹, Zhukova N.G.¹, Matveeva M.V.¹, Tolmachev I.V.¹, Tonkih O.S.¹, Kudlai D.A.²
THE USE OF MAGNETIC RESONANCE RESEARCH METHODS OF THE BRAIN IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND COGNITIVE DYSFUNCTION

¹Siberian State Medical University, 634050, Tomsk, Russia

²Institute for Advanced Studies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

Introduction. Cognitive dysfunction is currently a proven complication of diabetes mellitus (DM). However, the question of the presence of anatomical and metabolic changes in the brain, as well as their connection with the parameters of carbohydrate metabolism, is still open. **The aim.** To study the results of magnetic resonance imaging (MRI) and proton magnetic resonance spectroscopy (H-MRS) of the brain in patients with type 1 DM and their dependence on the parameters of carbohydrate metabolism and on the results of neuropsychological testing. **Material and methods.** 120 patients with type 1 DM were examined, and a healthy control group comprised 36 healthy individuals. All participants underwent neuropsychological testing, carbohydrate metabolism (fasting glycemia, glycosylated hemoglobin) was evaluated. 58 patients with type 1 DM and 20 persons from the control group underwent continuous monitoring of glycemia with the determination of the coefficients of variability, performed MRI and H-MRS of the brain. Statistical processing was carried out using the IBM SPSS Statistics 20.0.0 program. **Results.** A decrease in the total score of the MoCa test in patients with type 1 diabetes was revealed up to 25-26 ($p < 0.001$). Evaluation of MRI results showed a decrease in the volume of gray and an increase in the white matter content of the cerebral cortex ($p < 0.05$) in patients with type 1 DM, but there was no significant difference in hippocampus volume. Significant changes in the content of major metabolites (N-acetylaspartate, creatine, creatine phosphate, choline) in brain cells ($p < 0.05$), as well as their relationship to glycemic variability ($p < 0.05$) were revealed. **Conclusion.** Type 1 is associated with a decrease in memory and attention. The MRI method revealed a decrease in the volume of gray matter and an increase in the white matter content of the cerebral cortex in patients with type 1 DM, no differences in hippocampal volumes were found. The effect of glycemic variability in patients with type 1 DM on the content of major metabolites, in particular creatine, in brain cells, especially in the hippocampus, was established by statistical processing.

Keywords: *diabetes mellitus type 1; brain; magnetic resonance spectroscopy; cognitive dysfunction; creatine; hippocampus.*

For citation: Samoylova Y.G., Rotkank M.A., Zhukova N.G., Matveeva M.V., Tolmachev I.V., Tonkih O.S., Kudlai D.A. The Use Of Magnetic Resonance Research Methods Of The Brain In Patients With Type 1 Diabetes Mellitus And Cognitive Dysfunction: *Neurologicheskii Zhurnal (Neurological Journal)* 2018; 23 (2): 86–92 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-2-86-92>.

For correspondence: *Maria A. Rotkank*, Assistant professor of propedeutics of children's diseases with courses of polyclinic pediatrics and infectious diseases of childhood, Siberian State Medical University, e-mail: rotkank.mariya@mail.ru

Information about the authors:

Samoylova Yulia G. – <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>

Rotkank Maria A. – <https://orcid.org/0000-0002-6921-2859>

Zhukova Natalia G. – <https://orcid.org/0000-0001-6547-6622>

Matveeva Mariia V. – <http://orcid.org/0000-0001-9966-6686>

Tolmachev Ivan V. – <https://orcid.org/0000-0002-2888-5539>

Tonkih Olga S. – <https://orcid.org/0000-0003-0589-0260>

Kudlai Dmitrii A. – <https://orcid.org/0000-0002-4212-3848>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The work was supported by the grant «UMNIK» of the Fund for the Promotion of Innovation – contract No. 11896GU/2017 of July 3, 2017

Received 05.03.18

Accepted 05.04.18

Введение. Сахарный диабет (СД) является важным фактором риска в развитии когнитивных нарушений, так как данное заболевание – это метаболическое расстройство, которое обладает мультифакторным действием на различные ткани и органы. Центральная нервная система не является исключением. Данное предположение было высказано еще в 1922 г. [1], а в 1950 г. в литературных источниках появился термин «диабетическая энцефалопатия» [2]. К настоящему времени имеется ряд крупных работ, доказывающих отрицательное воздействие хронической гипергликемии на когнитивные функции у пациентов с СД [3–5]. При этом остаются открытыми вопросы: сопровождаются ли выявленные нарушения анатомическими или метаболическими изменениями в головном мозге у пациентов с СД, а также отмечается ли отрицательное влияние на состояние когнитивных функций декомпенсации углеводного обмена.

Скрининговое выявление легких когнитивных нарушений проводится с использованием нейропсихологических тестов, наиболее распространенным из которых является Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МоСа-тест) [6]. Анатомическую сохранность структур головного мозга исследуют с использованием различных визуализирующих методов, в частности магнитно-резонансной томографии (МРТ). Метаболический состав тканей в настоящее время не инвазивно прижизненно можно оценить только с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии [7].

Цель настоящего исследования – изучить результаты МРТ и протонной магнитно-резонансной спектроскопии головного мозга пациентов с СД 1-го типа молодого возраста и их зависимость от показателей углеводного обмена и результатов нейропсихологического тестирования.

Материал и методы

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России. Было обследовано 120 пациентов с СД 1-го типа, из

них 63 (52,5%) мужчины, 57 (47,5%) женщин. Группу контроля составили 36 человек, сопоставимых по полу и возрасту. Клинико-лабораторная характеристика обследованных лиц представлена в табл. 1.

СД 1-го типа диагностировали в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2015 г., 2017 г. [8, 9]. Молодой возраст пациентов и группы контроля определяли согласно классификации Всемирной организации здравоохранения – не более 44 лет (ВОЗ, 2015). 30,8% пациентов с СД 1-го типа имели стаж заболевания менее 5 лет, 45,8% – от 5 до 10 лет и 23,3% – более 10 лет. 64,2% больных с СД 1-го типа получали лечение в режиме многократных инъекций инсулина, 35,8% – в режиме помповой инсулинотерапии.

СД – это заболевание, которое сопровождается большим количеством осложнений. Согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2015 г., 2017 г., при данном заболевании имеется ряд основных осложнений, среди которых диабетическая ретинопатия, которая у наших пациентов встречалась в 55,0% случаев, диабетическая нефропатия – у 36,7% пациентов, а также диабетическая полинейропатия – у 49,2% пациентов, вошедших в данное исследование [8, 9].

Однако в официальных алгоритмах и протоколах оказания медицинской помощи отсутствует такое клинически важное осложнение, как диабетическая энцефалопатия, которая способствует снижению приверженности лечению и снижает качество самоконтроля у пациентов с СД, что приводит к ухудшению состояния компенсации углеводного обмена, а значит способствует более быстрому развитию диабетических микро- и макроангиопатий. К сожалению, частоту встречаемости диабетической энцефалопатии у наших пациентов ретроспективно оценить не удалось, так как в амбулаторных картах отсутствуют данные о верификации данного осложнения. Поэтому в ходе работы всем участникам исследова-

Таблица 1.

Клинико-лабораторная характеристика обследованных лиц (Me; Q1-Q3)

Показатели	СД 1-го типа		Группа контроля	
	мужчины (n = 63)	женщины (n = 57)	мужчины (n = 20)	женщины (n = 17)
Возраст, годы	28 [24; 32]		30 [26; 34]	
Возраст, годы	28 [24; 30]	29 [26; 33]	29 [26; 35]	30 [26; 33]
ИМТ, кг/м ²	23,6 [22; 24,7]		24,1 [22; 25,9]	
ИМТ, кг/м ²	23,6 [22,3; 24,5]	23,8 [21,9; 24,9]	24,4 [22,1; 25,9]	22,9 [22; 25,9]
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	8,3 [7,41; 9,8] *		4,8 [4,2; 5,0] *	
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	8,7 [7,4; 9,8] *	8,0 [6,9; 9,7] *	4,8 [4,6; 5,1] *	4,5 [4,0; 5,0] *
Гликированный гемоглобин, %	8,1 [7,4; 8,7] *		4,9 [4,8; 5,1] *	
Гликированный гемоглобин, %	7,8 [7,3; 8,6] *	8,3 [7,5; 8,9] *	4,9 [4,8; 5,0] *	4,9 [4,7; 5,1] *
САД, мм рт.ст.	120 [117; 124]		121 [118; 124]	
САД, мм рт.ст.	121 [117; 125]	120 [117; 123]	122 [118; 125]	121 [119; 124]
ДАД, мм рт.ст.	79 [77; 81]		79 [77; 81]	
ДАД, мм рт.ст.	80 [78; 82]	79 [77; 81]	79 [77; 81]	79 [77; 82]

Примечания. СД – сахарный диабет; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление. * – $p < 0,05$.

Table 1.

Clinical and laboratory characteristics of the examined persons (Me [Q1:Q3])

Indicators	DM type 1		Control group	
	men (n = 63)	women (n = 57)	men (n = 20)	women (n = 17)
Age, years	28 [24; 32]		30 [26; 34]	
Age, years	28 [24; 30]	29 [26; 33]	29 [26; 35]	30 [26; 33]
BMI, kg/m ²	23,6 [22; 24,7]		24,1 [22; 25,9]	
BMI, kg/m ²	23,6 [22,3; 24,5]	23,8 [21,9; 24,9]	24,4 [22,1; 25,9]	22,9 [22; 25,9]
Fasting blood glucose, mmol/l	8,3 [7,41; 9,8] *		4,8 [4,2; 5,0] *	
Fasting blood glucose, mmol/l	8,7 [7,4; 9,8] *	8,0 [6,9; 9,7] *	4,8 [4,6; 5,1] *	4,5 [4,0; 5,0] *
HbA1c, %	8,1 [7,4; 8,7] *		4,9 [4,8; 5,1] *	
HbA1c, %	7,8 [7,3; 8,6] *	8,3 [7,5; 8,9] *	4,9 [4,8; 5,0] *	4,9 [4,7; 5,1] *
SBP, mmHg.	120 [117; 124]		121 [118; 124]	
SBP, mmHg.	121 [117; 125]	120 [117; 123]	122 [118; 125]	121 [119; 124]
DBP, mmHg.	79 [77; 81]		79 [77; 81]	
DBP, mmHg.	80 [78; 82]	79 [77; 81]	79 [77; 81]	79 [77; 82]

Note: DM – diabetes mellitus; BMI – body mass index; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure. * – $p < 0,05$.

ния была проведена оценка когнитивных функций с использованием МоСа-теста, который оценивает состояние различных когнитивных сфер: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию.

Характеристика вариабельности уровня гликемии была выполнена для 58 пациентов с СД 1-го типа после проведения непрерывного мониторингирования уровня глюкозы крови с помощью приборов CareLink iPro-2 и GuardianReal-Time (Medtronic, США). Для расчета основных показателей вариабельности гликемии использовался калькулятор EasyGV [10] с определением следующих коэффициентов: стан-

дартное отклонение (SD), индекс длительного повышения гликемии (CONGA), индекс лабильности гликемии (LI), индекс J (индикатор качества контроля гликемии), индекс риска гипогликемии (LBGI), индекс риска гипергликемии (HBGI), среднее суточных различий (MODD), средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE), среднее значение риска (ADRR). Рассчитанные коэффициенты вариабельности гликемии с учетом режимов инсулинотерапии представлены в табл. 2.

МРТ головного мозга и протонную магнитно-резонансную спектроскопию головного мозга проводили 58 пациентам с СД 1-го типа и 20 лицам из группы контроля на аппарате Magnetom Symphony

Таблица 2.

Характеристика показателей вариабельности гликемии (Me; Q1-Q3)

Параметры	Пациенты с СД 1-го типа		
	все пациенты (n = 58)	режим множественных инъекций инсулина (n = 36)	режим помповой инсу- линотерапии (n = 22)
Стандартное отклонение (SD), ммоль/л	6,25 [3,1; 7,7]	6 [3,25; 7,35]	6,45 [2,8; 8,4]
Индекс длительного повышения гликемии (CON- GA), ммоль/л	4,65 [3,3; 7,3]	4,7 [3,25; 6,75]	4,55 [4; 7,3]
Индекс лабильности гликемии (LI), (ммоль/л) ² /ч	4,25 [3,3; 5,1]	4,5 [3,5; 6,55]*	4,05 [2,8; 4,5]*
J-index	54,15 [22,4; 73,6]	45,65 [23,4; 74,1]	60,55 [22,4; 69,7]
Индекс риска гипогликемии (LBGI)	3,85 [2,6; 5,2]	3,3 [2,1; 4,95]	4,25 [3,6; 5,4]
Индекс риска гипергликемии (HBGI)	7,75 [5,6; 12,5]	9,55 [6,8; 18,4]*	6,9 [3,9; 9,5]*
Среднее суточных различий (MODD), ммоль/л	3,85 [2,9; 5,6]	4,3 [2,7; 5,7]	3,4 [2,9; 4,2]
Средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE), ммоль/л	7,6 [4,6; 8,9]	8,15 [6,45; 9,3]*	5,5 [4,3; 8,2]*
Среднее значение риска (ADRR)	45,95 [28,9; 57,8]	49,7 [42,1; 59,8]*	27,85 [24,3; 47,2]*

Примечание: * – $p < 0,05$.

Table 2.

Characteristics of the measures of glycemic variability [Me (Q1;Q3)]

Parameters	Patients with DM type 1		
	all patients (n = 58)	multiple injection of insulin (n = 36)	pump insulin therapy (n = 22)
Standard deviation [SD], mmol/l	6,25 [3,1; 7,7]	6 [3,25; 7,35]	6,45 [2,8; 8,4]
Continuous overlapping, net glycemic action [CONGA), mmol/l	4,65 [3,3; 7,3]	4,7 [3,25; 6,75]	4,55 [4; 7,3]
Lability index [LI], [mmol/l) ² /hour	4,25 [3,3; 5,1]	4,5 [3,5; 6,55]*	4,05 [2,8; 4,5]*
J-index	54,15 [22,4; 73,6]	45,65 [23,4; 74,1]	60,55 [22,4; 69,7]
Low blood glucose index [LBGI]	3,85 [2,6; 5,2]	3,3 [2,1; 4,95]	4,25 [3,6; 5,4]
High blood glucose index [HBGI]	7,75 [5,6; 12,5]	9,55 [6,8; 18,4]*	6,9 [3,9; 9,5]*
Mean of daily differences [MODD], mmol/l	3,85 [2,9; 5,6]	4,3 [2,7; 5,7]	3,4 [2,9; 4,2]
Mean amplitude of glycemic excursions [MAGE), mmol/l	7,6 [4,6; 8,9]	8,15 [6,45; 9,3]*	5,5 [4,3; 8,2]*
Average daily risk range [ADRR)	45,95 [28,9; 57,8]	49,7 [42,1; 59,8]*	27,85 [24,3; 47,2]*

Note: * – $p < 0,05$.

1,5T (Siemens) в ООО «ЛДЦ МИБС–Томск». МРТ выполняли по стандартной методике в аксиальной, сагитальной и корональной проекциях. По результатам МРТ с помощью программного пакета автоматической сегментации Free Surfer (США), который позволяет сегментировать белое вещество, кортикальное и субкортикальное серое вещество [11], вычисляли объемы серого и белого вещества коры головного мозга, а также объем гиппокампа. Протонную магнитно-резонансную спектроскопию проводили со временем релаксации TE = 135, объем вокселя составлял 1,5 см³, фиксировали основные спектры холина (Cho), креатина/фосфокреатина (Cr/PCr), N-ацетиласпартата (NAA).

Статистическую обработку результатов проводили методами описательной, частотной и сравнительной статистики с помощью программы IBM SPSS Statistics 20.0.0. Проводили проверку на нормаль-

ность распределения признака с помощью W-теста Шапиро-Уилка. Для ненормально распределенных параметров производили расчет квартилей (Me, Q1-Q3). Значимость различий для независимых данных оценивали по Z-критерию Манна-Уитни для ненормально распределенных данных, значимость различий для зависимых данных – по критерию Уилкоксона. Взаимосвязь показателей определяли при помощи корреляции Спирмана. Достоверность различий для качественных показателей оценивали при помощи критерия Хи-квадрат. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе работы было выявлено статистически значимое снижение результатов МоСа-теста у пациентов с СД 1-го типа в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$) (табл. 3). При этом в ходе анализа отдель-

Таблица 3.

Результаты нейропсихологического тестирования [Me; Q1-Q3]

	Пациенты с СД 1-го типа	Пациенты группы контроля
Альтернирующий путь [1 балл]	1 [1; 1]	1 [1; 1]
Куб [1 балл]	1 [1; 1]	1 [1; 1]
Часы [3 балла]	3 [2; 3]*	3 [3; 3]*
Называние [3 балла]	3 [3; 3]	3 [3; 3]
Внимание [6 баллов]	4 [3; 5]*	6 [5; 6]*
Повторение фразы [2 балла]	2 [1.5; 2]	2 [2; 2]
Беглость речи [1 балл]	1 [1; 1]	1 [1; 1]
Абстракция [2 балла]	2 [2; 2]	2 [2; 2]
Отсроченное воспроизведение [5 баллов]	4 [3; 4]*	5 [5; 5]*
Ориентация [6 баллов]	6 [6; 6]	6 [6; 6]
Сумма [30 баллов]	26 [25; 26]*	29 [29; 29,5]*

Примечание: * - $p < 0,05$.

ных заданий было выявлено значимое снижение баллов по заданиям часы ($p=0,002$), внимание ($p<0,001$) и отсроченное воспроизведение ($p<0,001$).

Оценка результатов МРТ головного мозга показала значимое снижение объемов серого вещества коры головного мозга ($p<0,05$), а также значимое увеличение объемов белого вещества коры головного мозга ($p<0,05$) у пациентов с СД 1-го типа в сравнении с группой контроля, при этом статистически значимой разницы в объемах гиппокампа выявлено не было (табл. 4).

При оценке результатов протонной магнитно-резонансной спектроскопии, полученных с помощью усреднения данных, выявлено значимое снижение

Table 3.

Results of neuropsychological testing (Me [Q1; Q3])

	Patients with DM type 1	Control group
Trail Making Test Part B (1 point)	1 [1; 1]	1 [1; 1]
Cube (1 point)	1 [1; 1]	1 [1; 1]
Clock-drawing task (3 points)	3 [2; 3]*	3 [3; 3]*
Low-familiarity animals (3 points)	3 [3; 3]	3 [3; 3]
Attention (6 points)	4 [3; 5]*	6 [5; 6]*
Repetition of complex sentences (2 points)	2 [1.5; 2]	2 [2; 2]
Phonemic fluency (1 point)	1 [1; 1]	1 [1; 1]
Verbal abstraction (2 points)	2 [2; 2]	2 [2; 2]
Delayed recall (5 points)	4 [3; 4]*	5 [5; 5]*
Orientation (6 points)	6 [6; 6]	6 [6; 6]
Amount (30 points)	26 [25; 26]*	29 [29; 29,5]*

Note: * - $p < 0,05$.

содержания N-ацетиласпартата, креатина и фосфокреатина в сером веществе головного мозга справа и увеличение содержания фосфокреатина в гиппокампе справа и слева, N-ацетиласпартата в гиппокампе справа и N-ацетиласпартата в белом веществе у пациентов с СД 1-го типа в сравнении с группой контроля ($p<0,05$). При исследовании отношений метаболитов обнаружены значимые снижения отношений холина к фосфокреатину в гиппокампе слева, холина к фосфокреатину и креатина к фосфокреатину в гиппокампе справа, креатина к N-ацетиласпартату в белом веществе, а также увеличение соотношения фосфокреатина к N-ацетиласпартату в гиппокампе справа у пациентов с СД 1-го типа в сравнении с

Таблица 4.

Объемы серого, белого вещества и гиппокампа в миллилитрах, сегментированных в FreeSurfer (США) [Me; Q1-Q3]

Показатель	Пациенты с СД 1-го типа	Пациенты группы контроля	p
Объем серого вещества коры головного мозга, cm^3	516,95 [504,71; 542,1]*	543,19 [523,24; 554,17]*	0,004
Объем белого вещества коры головного мозга, cm^3	675,37 [661,33; 687,68]*	630,66 [625,03; 641,59]*	0,001
Объем гиппокампа слева, cm^3	3,08 [2,93; 3,2]	3,09 [3; 3,24]	0,325
Объем гиппокампа справа, cm^3	3,09 [2,92; 3,23]	3,01 [2,9; 3,21]	0,537

Примечание: * - $p < 0,05$.

Table 4.

Объемы серого, белого вещества и гиппокампа в миллилитрах, сегментированных в FreeSurfer (США) (Me; Q1-Q3)

Parameters	Patients with DM type 1	Control group	p
Volume of gray matter in the cerebral cortex, cm^3	516,95 [504,71; 542,1]*	543,19 [523,24; 554,17]*	0,004
Volume of white matter in the cerebral cortex, cm^3	675,37 [661,33; 687,68]*	630,66 [625,03; 641,59]*	0,001
Volume of the hippocampus on the left, cm^3	3,08 [2,93; 3,2]	3,09 [3; 3,24]	0,325
Volume of the hippocampus on the right, cm^3	3,09 [2,92; 3,23]	3,01 [2,9; 3,21]	0,537

Note: * - $p < 0,05$.

Таблица 5.
Взаимосвязь показателей углеводного обмена и результатами МоСа-теста

	Суммарный результат МоСа-теста
HbA1c	-0,54*
Гликемия натощак	-0,51*

Примечание: значимость корреляции * – $p < 0,001$

Table 5.
Correlation of the parameters of carbohydrate metabolism and MoCa test results

	The total MoCa test result
HbA1c	-0,54*
Fasting glycemia	-0,51*

Note: the significance of correlation * – $p < 0,001$

группой контроля ($p < 0,05$). При повоксельной оценке содержания креатина и фосфокреатина в области гиппокампа обнаружено значимое снижение указанных метаболитов, особенно в задних отделах гиппокампа с обеих сторон ($p < 0,001$).

При сопоставлении показателей углеводного обмена (глюкоза крови натощак, HbA1c) с результатами нейропсихологического тестирования были обнаружены статистически значимые связи – чем выше были показатели углеводного обмена, тем хуже было выполнение МоСа-теста (табл. 5).

При этом связи между результатами нейропсихологического тестирования и полом, возрастом, ИМТ и стажем заболевания выявлено не было.

Была проведена оценка связи между результатами нейропсихологического тестирования и данными МРТ головного мозга. В ходе корреляционного анализа выявлена статистически значимая положительная слабая взаимосвязь между суммой баллов по МоСа-тесту и объемами серого вещества коры головного мозга ($p = 0,036$) и гиппокампа справа ($p = 0,015$).

При анализе взаимосвязи коэффициентов вариабельности гликемии и результатов нейропсихологического тестирования была обнаружена отрицательная корреляционная связь между суммарным результатом МоСа-теста и коэффициентами лабильности гликемии ($p = 0,008$), средним суточных различий ($p = 0,005$) и средним значением риска ($p = 0,032$).

Для выявления степени взаимосвязи между показателями вариабельности гликемии у пациентов с СД 1-го типа и данными, полученными в ходе оценки результатов МРТ и протонной магнитно-резонансной спектроскопии, произведен корреляционный анализ. Выявлена обратная взаимосвязь между индексом длительного повышения гликемии и объемом гиппокампа слева ($r = -0,27$, $p = 0,044$).

По результатам Н-МРС был также проведен анализ взаимосвязи с коэффициентами вариабельности. По коэффициенту индекса длительного повышения гликемии была выявлена положительная корреляционная связь с показателями креатина

($r = 0,38$, $p = 0,003$) и фосфокреатина ($r = 0,49$, $p < 0,001$) в гиппокампе справа, фосфокреатина в сером веществе справа ($r = 0,28$, $p = 0,036$) и N-ацетиласпаратом в сером веществе слева ($r = 0,3$, $p = 0,024$). По коэффициенту лабильности гликемии – отрицательная корреляционная связь с показателями холина в гиппокампе слева ($r = -0,27$, $p = 0,044$) и фосфокреатина в гиппокампе справа ($r = -0,3$, $p = 0,023$). По коэффициенту J-index, который является индикатором качества контроля гликемии, – положительная корреляционная связь с показателями креатина ($r = 0,29$, $p = 0,03$) и фосфокреатина в сером веществе справа ($r = 0,3$, $p = 0,022$). По коэффициенту индекса риска гипогликемии – положительная корреляционная связь с показателями N-ацетиласпартата в гиппокампе слева ($r = 0,33$, $p = 0,012$) и в белом веществе ($r = 0,29$, $p = 0,026$). По коэффициенту среднего суточных различий – положительная корреляция с показателем N-ацетиласпартата в сером веществе слева ($r = 0,43$, $p = 0,001$). По коэффициенту среднего значения риска – отрицательная корреляционная связь с показателями фосфокреатина в белом веществе ($r = 0,3$, $p = 0,02$) и N-ацетиласпартата в сером веществе справа ($r = 0,27$, $p = 0,041$). По коэффициентам стандартного отклонения, индекса риска гипергликемии и средней амплитуды колебаний гликемии статистически значимых корреляций обнаружено не было ($p > 0,05$). Также был выявлен ряд положительных и отрицательных корреляций между коэффициентами вариабельности (кроме стандартного отклонения и средней амплитуды колебаний гликемии) и соотношениями метаболитов в исследуемых областях.

Обсуждение

Полученные результаты нейропсихологического тестирования, свидетельствующих о наличии когнитивной дисфункции у пациентов с СД 1-го типа, согласуются с данными крупного мета-анализа, проведенного в 2005 г. А.М.А Brands и соавт. [3], продемонстрировавшего влияние СД 1-го типа на состояние основных когнитивных доменов, в частности памяти и внимания.

В работе Laura E.M. Wisse и соавт. при анализе 3 крупных исследований у пациентов с СД 2-го типа, содержащих данные об определении объемов различных структур головного мозга, было показано увеличение общей атрофии головного мозга при отсутствии атрофии гиппокампа в сравнении с группой контроля [12], что согласуется с нашими результатами.

Полученные в ходе настоящего исследования данные о снижении содержания креатина в гиппокампе и одновременном выявлении нарушения памяти по результатам нейропсихологического тестирования у пациентов с СД 1-го типа совпадают с данными, полученными в работе Е.В. Ларионовой, в которой рассматривалась роль магнитно-резонансной спектроскопии в исследовании мнестической деятельности здоровых взрослых, в ходе которой была выявлена положительная корреляционная связь между содержанием креатина в гиппокампе, особенно в левом, с различными видами памяти [13]. При этом креатин и

фосфокреатин являются маркерами энергетического обмена клеток головного мозга и способствуют гликолизу [14–16], что может быть следствием различия по концентрации креатина и фосфокреатина у больных СД, у которых основным проявлением заболевания является гипергликемия.

К сожалению, в литературных источниках нет данных о взаимосвязи между показателями вариабельности гликемии и структурными и метаболическими изменениями головного мозга, по данным МРТ и протонной магнитно-резонансной спектроскопии, так как подобные исследования до настоящего времени не проводились. В нашей работе впервые была показана связь между рядом коэффициентов вариабельности гликемии и результатами визуализирующих методов исследования.

Заключение

В ходе работы установлено, что СД 1-го типа оказывает влияние на состояние когнитивных функций, оцененное с помощью нейропсихологического тестирования. По данным МРТ выявлены структурные изменения головного мозга, такие как снижение объема серого вещества коры головного мозга и увеличение объема белого вещества коры головного мозга. При этом, достоверной разницы по объему гиппокампа выявлено не было.

Результаты, полученные в ходе данной работы, свидетельствуют о роли влияния показателей вариабельности гликемии у пациентов с СД 1-го типа на изменение содержания основных метаболитов, концентрация которых была определена с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии, в клетках головного мозга, особенно в гиппокампе, однако недостаточное количество литературных данных о связи между данными показателями говорят о необходимости дополнительных исследований в данной области.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта программы «УМНИК» Фонда содействия инновациям – договор № 11896ГУ/2017 от 03 июля 2017 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Miles W. R., Root H. F. Psychologic tests applied to diabetic patients. Arch. Intern. Med. 1922; 30: 767–7.
2. De Jong R. N. The nervous system complications in diabetes mellitus with special reference to cerebrovascular changes. J. Nerv. Ment. Dis. 1950; 111: 181–206.
3. Brands A.M.A., Biessels G.J., de Haan E.H.F., Kappelle L.J., Kessels R.P.C. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: A meta-analysis. Diabetes Care. 2005; 28: 726–35.
4. Kodl Cr.T., Seaquist E.R. Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus. Endocrine Reviews. 2008; 29(4): 494–511.
5. Moheet A., Mangia S., Seaquist E.R. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2015; Sep. 1353: 60–71.
6. Захаров В.В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения. Consilium Medicum. 2011; 13(2): 82–90.
7. Труфанов Г.Е., Тютин Л.А. Магнитно-резонансная спектроско-

- пия. СПб: «ЭЛБИ-СПб»; 2008. 239 с.
8. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-й вып. Сахарный диабет. 2015; 18(1S). 112 с.
 9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й вып. // Сахарный диабет. 2017; 20(1S). 112 с.
 10. <https://www.phc.ox.ac.uk/research/technology-outputs/easygv>
 11. Магонов Е.П., Катаева Г.В., Трофимова Т.Н. Современные методы автоматического вычисления объема внутричерепного пространства при мрт-морфометрии головного мозга. Вестник Новгородского государственного университета. 2015; 85(2); №2(85): 73–77.
 12. Laura E.M. Wisse, Jeroen de Bresser, Mirjam I. Geerlings, et al. Global brain atrophy but not hippocampal atrophy is related to type 2 diabetes. Journal of the Neurological Sciences. 2015; 384(1-2): 139–140.
 13. Ларионова Е.В. Магнитно-резонансная спектроскопия в исследовании мнестической деятельности. Вестник Московского университета. 2013; 3: 59–72.
 14. Danielsen E. R., Ross B. Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological disease. New York: Marcel Dekker, Inc; 1999.
 15. Burtcher I.M., Holtas S. Proton MR spectroscopy in clinical routine. J Magn Reson Imaging. 2001; 13: 560–7.
 16. Maheshwari S.R., Fatterpekar G.M., Castillo M., Mukherji S.K. Proton MR Spectroscopy of the brain. Semin Ultrasound CT MR. 2000; 21: 434–51.

REFERENCES

1. Miles W. R., Root H. F. Psychologic tests applied to diabetic patients. Arch. Intern. Med. 1922; 30: 767–7.
2. De Jong R. N. The nervous system complications in diabetes mellitus with special reference to cerebrovascular changes. J. Nerv. Ment. Dis. 1950; 111: 181–206.
3. Brands A.M.A., Biessels G.J., de Haan E.H.F., et al. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: A meta-analysis. Diabetes Care. 2005; 28: 726–35.
4. Kodl Cr.T., Seaquist E.R. Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus. Endocrine Reviews. 2008; 29(4): 494–511.
5. Moheet A., Mangia S., Seaquist E.R. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2015; Sep. 1353: 60–71.
6. Zaharov V.V. Neuropsychological tests. Necessity and possibility of application. Consilium Medicum. 2011; 13(2): 82–90 (in Russian).
7. Trufanov G.E., Tjutin L.A. Magnetic-resonance spectroscopy. St. Petersburg: JeLBI-SPb Publ., 2008 (in Russian).
8. Dedov I.I., Shetakova M.V. Standarts of Diabetes Care. 7th ed. Saharnyi diabet – Diabetes mellitus. 2015; 1S: 1–112 (in Russian).
9. Dedov I.I., Shetakova M.V., Majorov A.Ju. Standarts of Diabetes Care. 8th ed. Saharnyi diabet – Diabetes mellitus. 2017; 1S: 1–121 (in Russian).
10. <https://www.phc.ox.ac.uk/research/technology-outputs/easygv>
11. Magonov E.P., Kataeva G.V., Trofimova T.N. Modern methods of automatic calculation of the volume of intracranial space in mrt-morphometry of the brain. Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. 2015; 85(2); №2(85): 73–77 (in Russian).
12. Laura E.M. Wisse, Jeroen de Bresser, Mirjam I. Geerlings, et al. Global brain atrophy but not hippocampal atrophy is related to type 2 diabetes. Journal of the Neurological Sciences. 2015; 384(1-2): 139–140.
13. Larionova E.V. Magnetic resonance spectroscopy in the study of mnesic activity. Vestnik moskovskogo universiteta. 2013; 3: 59–72 (in Russian).
14. Danielsen E.R., Ross B. Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological disease. New York: Marcel Dekker, Inc; 1999.
15. Burtcher I.M., Holtas S. Proton MR spectroscopy in clinical routine. J Magn Reson Imaging. 2001; 13: 560–7.
16. Maheshwari S.R., Fatterpekar G.M., Castillo M., Mukherji S.K. Proton MR Spectroscopy of the brain. Semin Ultrasound CT MR. 2000; 21: 434–51.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018
УДК 616.72=058.64

Касумова Ф.Н., Касумова Ф.З.

ДЛИТЕЛЬНАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, кафедра терапии, AZ1012, Баку, Азербайджан

Цель. Изучить влияние длительной непрерывной антигипертензивной терапии (АГТ) на цереброваскулярные осложнения у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) по итогам 20-летнего наблюдения.

Материал и методы. В исследование были включены 225 мужчин в возрасте 30–59 лет (средний возраст $46,5 \pm 3,28$ года), страдающих АГ. Все пациенты принимали АГТ как в виде монотерапии, так и их различных комбинаций и в течение 10–20 лет находились под наблюдением специалистов.

Результаты. На фоне длительной АГТ осложнения АГ отмечены у 29 пациентов (21,1%), и лишь 3 из них (2,2%) умерли от других причин. Из 29 пациентов у 12 человек (8,7%) возникли цереброваскулярные осложнения, из них в половине случаев с фатальным исходом (6 пациентов, 4,3%). Цереброваскулярные осложнения возникали часто (в 75% случаев) на фоне лечения β -адреноблокаторами.

Заключение. Длительная непрерывная АГТ с адекватным контролем артериального давления позволяет уменьшить частоту её осложнений, в частности, одну из наиболее частых форм цереброваскулярных осложнений – ишемических инсультов, в то же время длительный прием β -адреноблокаторов не предотвращает их развития.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, цереброваскулярные осложнения, ишемический инсульт

Для цитирования: Касумова Ф.Н., Касумова Ф.З. Длительная антигипертензивная терапия и цереброваскулярные осложнения. *Неврологический журнал* 2018; 23 (2): 93–97 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-2-93-97>.

Для корреспонденции: Касумова Фидан Натик кызы, ассистент кафедры терапии, канд.мед.наук – PhD, Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, кафедра терапии, AZ1012, Баку, Азербайджан, e-mail: fidan_kasumova@hotmail.com

Gasimova F.N., Gasimova F.Z.

LONG-TERM ANTIHYPERTENSIVE THERAPY AND CEREBROVASCULAR COMPLICATIONS

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, Department of Therapy, AZ1012, Baku, Azerbaijan

Objective: To study the effect of prolonged continuous antihypertensive therapy (AHT) on cerebrovascular complications in patients with arterial hypertension (AH) following a 20-year follow-up.

Material and methods: The study included 225 men aged 30–59 years (mean age 46.5 ± 3.28 years) suffering from AH. All patients took various antihypertensive drugs, both in the form of monotherapy, and their various combinations and for 10–20 years were under the supervision of specialists.

Results: Against the background of prolonged AHT complications of AH were observed in 29 patients (21.1%), and only 3 of them (2.2%) died from other causes. Of 29 patients, 12 (8.7%) had cerebrovascular complications, half of them fatal (6 patients, 4.3%). Cerebrovascular complications occurred frequently (75% cases) during treatment with β -blockers.

Conclusion: Continuous AHT with adequate control of blood pressure can reduce the frequency of its complications; in particular, one of the most frequent forms of cerebrovascular complications – ischemic strokes, while the long-term receiving β -blockers does not prevent their development.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive therapy, cerebrovascular complications, ischemic stroke

For citation: Gasimova F.N., Gasimova F.Z. Long-term antihypertensive therapy and cerebrovascular complications. *Nevrologicheskiy Zhurnal (Neurological Journal)* 2018; 23 (2): 93–97 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-2-93-97>.

For correspondence: Gasimova Fidan Natig, assistant, PhD, Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, Department of Therapy, e-mail: fidan_kasumova@hotmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 21.09.17
Accepted 11.01.18

Артериальная гипертензия (АГ) – одно из самых распространённых заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), приводящая к ранней инвалидизации и осложнениям в виде инфарктов миокарда (ИМ) и инсультов, сердечной и почечной недостаточности, причем половина из них приходится на трудоспособный возраст, и лишь около 20% выживших больных могут вернуться к

прежней работе [1, 2]. Несмотря на достигнутые успехи медикаментозной терапии АГ, проблема обеспечения её эффективности и безопасности, по-прежнему актуальна и требует своего решения. Об этом свидетельствует высокая частота возникновения кардиальных и цереброваскулярных осложнений у больных с АГ, которая не уменьшается даже при достаточно стабильном контроле артери-

ального давления (АД) и достижении его желаемого уровня [3].

Известно, что АГ – наиболее распространенный и мощный фактор риска (развития любого типа инсульта [4]. Примерно 2/3 всех инсультов, и половина всех случаев ишемической болезни сердца (ИБС) обусловлены АГ, и ежегодно это становится причиной 7 млн смертей и 64 млн случаев инвалидности. Особенно сильная связь наблюдается между АГ и риском фатального и нефатального инсульта [5]. В отличие от ИБС, при которой доминирует атеросклеротическое поражение коронарных артерий с нарушением кровоснабжения миокарда, этиология инсульта гетерогенна. Снижение артериального давления (АД) уменьшает частоту всех типов инсульта [6]. Мета-анализ крупных проспективных исследований показал, что снижение АД на 5 мм рт.ст. приводит к уменьшению частоты возникновения инсульта на 42% [8, 9]. Очевидно, что роль антигипертензивной терапии (АГТ) в профилактике цереброваскулярных осложнений АГ не подлежит сомнению.

Цель исследования: Изучить влияние длительной непрерывной АГТ на цереброваскулярные осложнения у пациентов с АГ по итогам 20-летнего наблюдения.

Материал и методы

В исследование были включены 225 мужчин в возрасте 30–59 лет (средний возраст $46,5 \pm 3,28$ года), страдающих АГ, без сопутствующих заболеваний, требующих специального лечения. Больные, включенные в исследование, находились под наблюдением в течение 10–20 лет (в среднем $10,5 \pm 1,32$ года). За весь период наблюдения пациенты принимали антигипертензивные средства (АГС) из разных фармакологических групп, в частности, β -адреноблокаторы (β -АБ), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или

диуретики, как в виде монотерапии, так и их различных комбинаций.

На фоне проводимой длительной АГТ изучались также приверженность к лечению с использованием теста Мориски-Грина, а также качество жизни по опроснику Марбургского университета General Well-Being Questionnaire” (GWBQ).

Диагноз заболевания устанавливался на основе тщательного, всестороннего клинко-инструментального исследования у части больных в условиях стационара, а у части больных – амбулаторно. Обследование включало лабораторные клинические, биохимические и инструментальные методы исследования. Перед включением в исследование неврологическое обследование не выявило структурных нарушений.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью пакета статистических наборов JBM PC AT на компьютере с использованием корреляционного анализа в программе Microstat. Достоверность полученных данных определялась с использованием непараметрического критерия Уайта (W-критерий) и параметрического T-критерия Стьюдента.

Результаты

Нефатальные церебральные осложнения в процессе длительной АГТ на разных сроках лечения возникли лишь у 6 больных, что составило – 4,3% и проявлялись ИИ (табл. 1).

В этой группе больных средний возраст составил $59,0 \pm 6,9$ года, длительность АГ – $8,83 \pm 4,08$ года. Осложнение АГ возникали в среднем через $8,6 \pm 4,5$ года непрерывного лечения. Для этих пациентов были характерны высокие исходные значения АД, низкая приверженность к лечению. Целевые уровни АД достигнуты не были.

Таблица 1.

Клиническая характеристика 6 пациентов, перенесших ишемический инсульт в процессе длительной антигипертензивной терапии

NN n/p	Возраст в момент возникнове- ния ИИ, годы	Длительность АГ до начала лечения, годы	Исходный уровень АД, мм рт.ст.		АД после лечения к моменту возникновен. ИИ, мм рт.ст.		Про- должит. лечения, годы	Привер- женность к лечению	Антигипертензивная терапия	
			САД	ДАД	САД	ДАД			препараты	дозы, мг/сут
1	62	15	198	132	130	96	12	низкая	анаприлин коринфар	80 60
2	53	10	180	120	140	100	15	низкая	капотен	100
3	58	8	178	118	140	98	5	низкая	анаприлин	80
4	62	5	200	102	140	82	9	низкая	пратсион надолол	15 160
5	51	5	220	130	146	92	4	низкая	коринфар надолол	60 40
6	68	10	190	118	138	96	7	низкая	капотен гипотиазид	50 25
7	$59,0 \pm 6,9$	$8,83 \pm 4,08$	$194,3 \pm 17,1$	$120 \pm 12,2$	$139 \pm 6,5$	$94 \pm 7,3$	$8,6 \pm 4,5$			

Недостижение целевых уровней частично объясняется низкой приверженностью к лечению, частично тем, что в годы лечения этих больных (1986 – 1996 г.) по условиям исследования достаточно было снижения АД до уровня ДАД ≤ 95 мм рт.ст., а не ≤ 90 мм рт.ст., как было рекомендовано в последующем.

Обсуждение

Проведенный анализ позволяет сделать вывод о том, что нерегулярный прием АГС, низкая приверженность к лечению играет важную роль не только в возникновении кардиальных осложнений АД, но и церебральных [10]. Также обращает на себя внимание тот факт, что церебральные осложнения возникали в целом в относительно более поздние сроки после начала АГТ в диапазоне от 4 до 15 лет. Так, L.J. Launer и соавт. установили, что при продолжительности АГ более 5 лет у 73% пациентов как среднего так и пожилого возраста выявляются когнитивные нарушения [11].

Что касается режима АГТ и использованных АГС, то особой закономерности выявить не удалось. Вероятно, более значимую роль в длительной многолетней АГТ играет сам факт снижения АД, чего можно добиться при высокой приверженности больных к лечению и, что позволит поддерживать стабильные значения АД, соответствующих целевым уровням.

Наши данные согласуются с выводами, сделанными в результате мета-анализа 8 крупных рандомизированных клинических исследований о том, что активная АГТ приводит не только к снижению частоты возникновения инсульта, но и к существенному улучшению когнитивных функций [12].

Исследование НЕР (Hypertension in Elderly Patients) показало, что риск развития инсульта на 42% был меньше в группе активного антигипертензивного лечения по сравнению с ее отсутствием [13].

Результаты исследований VALUE свидетельствуют о том, что снижение АД уменьшает риск развития инсульта в большей степени, чем ИМ [14].

Исходя из результатов нашего исследования, мы можем сделать аналогичный вывод, поскольку ИМ развивается и в ранние, и в поздние сроки лечения, несмотря даже на достижение целевых уровней АД и высокую приверженность к лечению. В то время как в группе пациентов, имевших церебральные осложнения АГТ, отмечены низкая приверженность к лечению и недостижение целевых уровней. Частота ИИ была даже ниже, чем ИМ (4,3% против 5,07% соответственно).

Влияние АГ на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) было проанализировано на основе мета-анализа 61 проспективного исследования, включавшего 1 млн взрослых пациентов [15]. За этот период было зарегистрировано 55 861 млн смертей, из которых 7,1 млн (12,6%) были связаны с ИБС, а 6,48 млн (9,6%) обусловлены инсультом. Если сравнить наши данные о смертности от ИБС и инсульта у больных, получавших АГТ – 7,2% и 4,3%, соответственно, то мы видим, что в результате длительной АГТ почти в 2 раза снижается смертность от кардио-цереброваскулярных причин у больных с АГ.

Анализ факторов, повлиявших на цереброваскулярные осложнения, не выявил особой закономерности влияния АГТ на исходы АГ. Осложнения АГ отмечены у 29 (21,1%) пациентов и лишь 3 (2,2%) из них умерли от других причин. Из 29 пациентов у 12 (8,7%) выявлены цереброваскулярные осложнения, причем в равной степени фатальные и нефатальные исходы – по 6 (4,3%) человек.

Чтобы детально рассмотреть возможную роль используемых АГС и их комбинаций в возникновении цереброваскулярных осложнений АГ, мы попытались провести более подробный анализ всех случаев

Таблица 1.

Клиническая характеристика 6 пациентов, перенесших ишемический инсульт в процессе длительной антигипертензивной терапии

NN n/n	Age at the time of ischemic stroke, years	Duration of AH before treatment, years	Initial blood pressure, mmHg.		Blood pressure after treatment by the time of occurrence of an ischemic stroke, mm Hg.		Duration of treatment, years	Compliance to treatment	Antihypertensive therapy	
			SBP	DBP	SBP	DBP			Drugs	Dose, mg/day
1	62	15	198	132	130	96	12	low	Anaprilin Korinfar	80 60
2	53	10	180	120	140	100	15	low	Kapoten	100
3	58	8	178	118	140	98	5	low	Anaprilin	80
4	62	5	200	102	140	82	9	low	Pratsiol Nadolol	15 160
5	51	5	220	130	146	92	4	low	Korinfar, Nadolol	60 40
6	68	10	190	118	138	96	7	low	Kapoten, Hypothiazid	50 25
7	59,0 $\pm$ 6,9	8,83 $\pm$ 4,08	194,3 $\pm$ 17,1	120 $\pm$ 12,2	139 $\pm$ 6,5	94 $\pm$ 7,3	8,6 $\pm$ 4,5			

осложнений, связанных с АГ, с учетом проводимой моно- и комбинированной терапии. При этом было установлено, что на 1-й стадии один препарат назначен 3 пациентам, из которых 2 получали β -АБ, 1 больной – ИАПФ; на 2-й степени лечения находились 6 пациентов, которые получали: комбинацию β -АБ с гипотиазидом, АК или ИАПФ, и только 1 пациент – ИАПФ с диуретиком, и, наконец, на 3-й степени – 3 пациента, из которых все получали комбинацию β -АБ с АК и диуретиком. Как видно, у 9 из 12 человек с цереброваскулярными осложнениями (т.е. в 75% случаев) в лечение были включены β -АБ, причем у 5 (55,6%) из них развился фатальный инсульт, а у 4 (44,4%) – нефатальный.

Таким образом, в группе пациентов с АГ, получавших длительную АГТ, фатальные и нефатальные цереброваскулярные осложнения возникали преимущественно у лиц, принимавших β -АБ, как при монотерапии, так и при комбинации с другими АГС. Как показал анализ факторов, влияющих на неблагоприятный исход длительного лечения АГ, у больных с цереброваскулярными осложнениями отмечалась низкая приверженность к лечению, в частности, частые пропуски в приеме лекарств, что, как известно, в случае лечения β -АБ чревато последствиями в виде синдрома отмены, вплоть до развития ИМ или резкого подъема АД с вытекающими отсюда последствиями. В то же время мы не можем игнорировать полученные нами данные о негативном вкладе β -АБ в конечные точки АГ. Наши данные соответствуют имеющимся результатам мета-анализов крупных рандомизированных исследований, касающихся роли β -АБ во вторичной профилактике осложнений АГ [16, 17].

Мета-анализ 16 рандомизированных контролируемых испытаний, в которых сравнивались эффективность β -АБ и препаратов других классов, показал, что во всех исследованиях относительный риск (ОР) инсульта при использовании β -АБ оказался статистически значимо выше, чем при использовании других препаратов – 16% при 95% доверительном интервале (ДИ) от 4 до 30% ($p=0,009$). Для общей смертности отмечалась сходная тенденция: при использовании β -АБ по сравнению с препаратами других классов – ОР смерти статистически незначимо повышался на 3% при 95% от –1 до 8% ($p=0,014$) [18, 19].

Наиболее выраженное различие между β -АБ и другими препаратами было отмечено для риска развития инсульта при использовании атиенолола (ОР = 1,26 при 95% ДИ от 1,5 до 1,38; $p < 0,0001$; $n = 56301$) [20].

В исследовании ASCOT – В PL A (Anglo-Scandinavian Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm) было показано, что при применении амлодипина по сравнению с атиенололом достоверно снижается частота ССЗ, частота развития ИМ и инсульта на 16% [21].

Влияние β -АБ на церебральный кровоток давно привлекало внимание ученых. Так, в июне 2006 г. канадские исследователи N.Khan и F.McAlister опубликовали результаты мета-анализа эффективности

β -АБ, на основании 32 рандомизируемых контролируемых исследований, включающих 145811 пациентов с АГ. И было показано, что β -АБ не уступают другим классам антигипертензивных препаратов в отношении снижения риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта [22].

Крупномасштабные контролируемые международные трайлы (MOSES, ASCOT, PROGRESS, LIVE и др.) доказали, что АГТ β -АБ или их комбинацией в среднем на 40% снижает риск возникновения инсультов. Исследования свидетельствуют, что в профилактике инсультов и развитии когнитивных нарушений у больных с АГ важную роль играет сам факт снижения АД [23, 24].

В то же время, согласно данным американских ученых, увеличение риска развития инсульта, наблюдающееся у некоторых пациентов с АГ, принимающих β -АБ, может быть обусловлено вариабельностью генов, кодирующих β -адренергические рецепторы. Rozenn Lamaitre (Университет Вашингтона, Сиэтл, США) провели исследование с участием 659 пациентов с АГ и ИМ, 279 с АГ и ИИ, и 2249 пациентов с несложненной АГ. Оказалось, что у пациентов с β_1 -адренергическими рецепторами отношение шансов развития инсульта при приеме β -АБ составило 1,77 при наличии хотя бы одной копии аллеля с полиморфизмом rs 2429511, и 0,74 при наличии двух аллелей. Вариабельность этого гена также влияла на риск развития ИМ, ассоциированного с приемом β -АБ, с соответствующими отношениями шансов 1,08 и 0,67 [25].

Эти данные американских исследований позволяют совершенно с новой точки зрения, а именно – генетически детерминированной концепции рассматривать негативное влияние β -АБ на возникновение цереброваскулярных осложнений у больных с АГ. Анализ конечных точек АГ при длительной АГТ показал, что среди АГС β -АБ оказывают негативное влияние на исходы АГ, что, частично связано с подавлением механизмов ауторегуляции мозга и частично – генетически детерминировано кодированием β_1 -адренорецепторов.

Таким образом, длительная непрерывная АГТ, наряду с адекватным контролем АД, позволяет уменьшить частоту её осложнений, в частности, одну из наиболее частых форм цереброваскулярных осложнений – ИИ, в то же время длительный прием β -АБ не предотвращает их развития.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Skvortsova V.I., Koltsova E.A., Kimel'feld E.I. Comparative analysis of risk factors and pathogenetic variants of ischemic stroke in young and old age // Kursk Scientific and Practical Herald "The man and his health", 2012; 3: 81-87. Russian (Скворцова В.И., Кольцова Е.А., Кимельфельд Е.И. Сравнительный анализ факторов риска и патогенетических вариантов ишемического инсульта в молодом и пожилом возрасте

- // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье», 2012; 3: 81-87).
2. Flomin Yu.V., Golovinova I.I., Kozhina N.N. Antihypertensive therapy for the prevention of stroke: scientific facts and impressive Ramipril capabilities. *Arterial hypertension* 2009; 5: 66-78. Russian (Фломин Ю.В., Головинова И.И., Кожина Н.Н. Антигипертензивная терапия с целью профилактики инсульта: научные факты и впечатляющие возможности рамиприла. *Артериальная гипертензия* 2009; 5: 66-78).
 3. Antipenko E.A. Prevention of stroke in patients with hypertension. *RMJ* 2014; 10: 728. Russian (Антипенко Е.А. Профилактика инсульта у пациентов с артериальной гипертензией. *РМЖ* 2014; 10: 728).
 4. O'Donnell M.J. et al. Risk factors for ischemic and intracerebral hemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010; June 18 (published online on).
 5. Korobko I.Yu. Arterial hypertension and strokes: the possibility of prevention with antihypertensive therapy. *Medical News* 2012; 10: 25-28. Russian (Коробко И.Ю. Артериальная гипертензия и инсульты: возможности профилактики с помощью антигипертензивной терапии. *Медицинские новости* 2012; 10: 25-28).
 6. Moiseev V.S., Kobalava Zh.D. ARGUS. Arterial hypertension in persons of older age groups, 2002: с. 76-80. Russian (Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. АРГУС. Артериальная гипертензия у лиц старших возрастных групп, 2002: с. 76-80).
 7. Matthew Walters, Pankaj Sharma, Adrian Brady and Kennedy Lees Hypertension and stroke. *New perspectives on hypertension* 2005; 154-163.
 8. Adams H.P., Zoppo G., Alberts M.J. et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke* 2007;38:1655-711.
 9. Tikhonoff V., Zhang H., Richart T. et al. Blood pressure as a prognostic factor after acute stroke. *Lancet Neurol* 2009;8:938-48.
 10. Fonyakin A.V., Geraskina L.A., Shandalin V.A. Approaches to reducing the risk of cardiovascular complications in the long term of ischemic stroke. *Neurology, neuropsychiatry and psychosomatics* 2010;4:5-11. Russian (Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Шандалин В.А. Подходы к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений в отдаленные сроки ишемического инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика* 2010; 4: 5-11).
 11. Shishkova V.N. Cognitive decline in patient with arterial hypertension. *Difficult Patient* 2014; 10 (12): 24-29. Russian (Шishkova В.Н. Нарушения когнитивных функций у больных с артериальной гипертензией. *Трудный пациент* 2014; 10 (12): 24-29).
 12. Mancia G., De Becker G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertension* 2007; 25: 1105-11087.
 13. Kobalava Zh.D., Efremtseva MA Combined antihypertensive therapy of the first line as a strategy for successful control of arterial hypertension. *Cardiology* 2005; 8: 54-60. Russian (Кобалава Ж.Д., Ефремова М.А. Комбинированная антигипертензивная терапия первой линии как стратегия успешного контроля артериальной гипертензии. *Кардиология* 2005; 8: 54-60).
 14. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-2031.
 15. Lewington S., et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
 16. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should b-blockers remain the first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545-53.
 17. Bradley H., Wiysonge C., Volmink J. et al. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens* 2006; 24: 2131-2141.
 18. Messerli F.H., Bangalore S. Resting heart rate and cardiovascular disease: the beta-blocker-hypertension paradox. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 330-331.
 19. Bangalore S., Wild D., Parkar S., et al. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension insights from a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1062-1072.
 20. Carlberg B., Samuelsson O., Lindholm L.H. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; Nov 6-12;364 (9446): 1684-9.
 21. Dahle B., Sever P.S., Poulter N.R., et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
 22. Evdokimova A.G., Evdokimov V.V., Markova L.I. Effectiveness of B-blockers for Blood Pressure Control in Patients with Cerebrovascular Disorders. *Difficult Patient* 2014; 12 (3): 8-13. Russian (Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Маркова Л.И. Эффективность бета-адреноблокаторов в контроле артериальной гипертензии у больных с цереброваскулярными расстройствами. *Трудный пациент* 2014; 12 (3): 8-13).
 23. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospective well-designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-35.
 24. Prevention, diagnosis and treatment of hypertension. Recommendations of the Russian Society of Cardiology (third revision), 2010. Russian (Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации ВНОК (третий пересмотр). 2010 г.)
 25. Риск развития инсульта на фоне применения β-блокаторов. *Am. J Hypertension*, 2008; Advance online publication (по материалам Cardiosite.ru). <http://www.cardiosite.ru/new>

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018
УДК 616.72=058.64

Литвиненко И.В., Гимадудинов Р.Ф., Дынин П.С., Рашидов Н.А.

ПОДОСТРАЯ ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ЦЕРВИКАЛЬНАЯ МИЕЛОПАТИЯ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЗАДНИХ КАНАТИКОВ И ПОЛИНЕВРОПАТИЯ ВСЛЕДСТВИЕ ХРОНИЧЕСКОГО УПОТРЕБЛЕНИЯ ЗАКИСИ АЗОТА

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, 194044, Санкт-Петербург, Россия

Развитие подострой миелопатии с поражением задних канатиков является достаточно изученным осложнением состояний, провоцирующихся рядом факторов, в частности дефицитом витамина B_{12} . Однако, действие закиси азота (N_2O) как этиологического фактора развития поражения спинного мозга изучено недостаточно. Актуальность исследования N_2O , как поражающего фактора, обусловлена тем обстоятельством, что в последнее время среди молодежи ингаляционное употребление закиси азота с развлекательной целью стало достаточно популярным. Это обусловлено выраженным эйфорическим эффектом, доступностью, удобством применения, отсутствием юридической ответственности, а также убежденностью в его полной безопасности при использовании в любых дозах. Представлен клинический случай хронической интоксикации закисью азота с развитием подострой дисметаболической поражения центральной и периферической нервной системы. Обсуждаются трудности диагностики и тактика лечения молодых лиц, регулярно употребляющих закись азота.

Ключевые слова: оксид азота, цервикальная миелопатия, фуникулярный миелоз, закись азота, витамин B_{12} дефицит, цианкобаламин, токсическая полиневропатия.

Для цитирования: Литвиненко И.В., Гимадудинов Р.Ф., Дынин П.С., Рашидов Н.А. Подострая дисметаболическая цервикальная миелопатия с преимущественным поражением задних канатиков и полиневропатия вследствие хронического употребления закиси азота. *Неврологический журнал* 2018; 23 (2): 98–101 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-2-98-101>.

Для корреспонденции: Гимадудинов Рифат Фаатович, ординатор кафедры нервных болезней ВМедА им. С.М. Кирова, кафедра нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, 194044, Лесной пр., д. 2, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: r.gimadutdinov@yandex.ru

Litvinenko I.V., Gimadutdinov R.F., Dynin P.S., Rashidov N.A.

SUBACUTE DYSMETABOLIC CERVICAL MYELOPATHY WITH PREDOMINANT INVOLVEMENT OF THE POSTERIOR COLUMN DUE TO CHRONIC USE OF NITROUS OXIDE

Saint-Petersburg S.M. Kirov Military Medical Academy, 194044, Saint-Petersburg, Russia

Presently the subacute myelopathy with dorsal column affection is a sufficiently studied complication of conditions, provoked by a number of factors, in particular vitamin B_{12} deficiency. However, the nitrous oxide (N_2O) effect has not been adequately studied as an etiological factor in the development of spinal cord injury. The relevance of the study of N_2O , as a striking factor, is because recently inhalation use of nitrous oxide with an entertainment purpose has become quite popular among young people. This is due to a pronounced euphoric effect, accessibility, convenience of use, lack of legal responsibility, as well as a belief in its complete safety for the body when used in any doses. We present a clinical case of nitrous oxide chronic intoxication, laboratory, instrumental and neuroimaging data of subacute dysmetabolic lesion of the nervous system, difficulties in diagnosis and treatment tactics for young people who regularly use nitrous oxide.

Key words: nitrous oxide, cervical myelopathy, funicular myelosis, vitamin B_{12} deficiency, cyanocobalamin, toxic polyneuropathy.

For citation: Litvinenko I.V., Gimadutdinov R.F., Dynin P.S., Rashidov N.A. Subacute dysmetabolic cervical myelopathy with predominant involvement of the posterior column due to chronic use of nitrous oxide. *Neurologicheskii Zhurnal (Neurological Journal)* 2018; 23 (2): 98–101 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-2-98-101>.

For correspondence: Rifat F. Gimadutdinov, resident at Department of neurology, «Saint-Petersburg S.M. Kirov Military Medical Academy», 194044, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: r.gimadutdinov@yandex.ru

Information about authors:

Litvinenko I.V.: <http://orcid.org/0000-0001-8988-3011>

Gimadutdinov R.F.: <http://orcid.org/0000-0002-1995-5881>

Dynin P.S.: <http://orcid.org/0000-0001-5006-8394>

Rashidov N.A.: <http://orcid.org/0000-0003-3956-1334>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 31.10.17
Accepted 05.03.18

Введение

Витамин В₁₂-дефицитные состояния встречаются преимущественно в возрасте 30-50-ти лет и развиваются в основном при недостаточном поступлении цианокобаламина в организм с пищей, нарушении его усвоения в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) (недостаточность внутреннего фактора Касла, атрофический гастрит, последствия оперативного лечения), а также при состояниях конкурентного потребления витамина В₁₂ (гельминтозы, беременность, новообразования). Недостаточность цианокобаламина приводит к широкому спектру клинических проявлений, прежде всего мегалобластной анемии [1]. Одними из основных неврологических осложнений данного состояния являются поражение спинного мозга – фуникулярный миелоз, проявляющийся рядом неврологических и психических расстройств, а также быстро прогрессирующей полиневропатией [2, 3].

Оксид азота (I) (закись азота, «веселящий газ», «воздух Ибицы») – представляет собой бесцветный негорючий газ со сладковатым запахом и привкусом, тяжелее воздуха. Вещество было получено в 1772 году английским физиком и философом Джозефом Пристли. Закись азота применяется в медицине как ингаляционный анестетик, промышленного производства, в автомобильной сфере, в пищевой промышленности. В низких концентрациях вызывает опьяняющий эффект, токсична. В структуре витамин В₁₂-дефицитных состояний интоксикация закисью азота занимает весьма незначительную часть.

Представляем описание нашего наблюдения.

П а ц и е н т С., 24 лет, студент, в марте 2017 г. обратился в клинику с жалобами на онемение ног (в области коленных суставов, нижней трети бедер, голени), чувство жжения и покалывания в кистях, слабость в конечностях, изменение почерка, чувство «прострелов электрического тока» из шейно-грудной области позвоночника в руки и ноги при максимальном наклоне головы вперед. Считает себя больным с конца декабря 2016 г., когда отметил чувство онемения в области одного коленного сустава, затем онемение стало симметричным, и отметил распространение онемения на бедра, проксимальные отделы голени. В конце января 2017 г. заметил онемение обеих кистей, которое сменилось чувством «покалывания или жжения», изменение почерка. С середины февраля до времени госпитализации отмечал постепенное медленное восстановление чувствительности, нарастание мышечной силы.

Анамнез жизни без особенностей. Наследственность не отягощена, хронические заболевания и вредные привычки отрицал. При целенаправленном сборе данных об употреблении токсических и психоактивных веществ отметил, что с сентября 2016 г. нерегулярно вдыхал закись азота с развлекательной целью. С сентября 2016 г. до февраля 2017 г. частота ингаляций и дозировка газа постоянно повышались. Седьмого февраля 2017 г. после употребления закиси азота не справился с управлением

автомобиля – произошло дорожно-транспортное происшествие, в результате чего получил перелом костей левой голени, ушибы коленных суставов. В дальнейшем ингаляции прекратил.

В соматическом статусе без особенностей. В неврологическом статусе: мышечная сила в кистях снижена до 4 баллов, динамометрия справа 18, слева 13 кгс, глубокие рефлексы с верхних конечностей средней живости, D=S; с нижних: коленный, ахиллов снижены, D=S. Патологические кистевые рефлексы Россолимо, Россолимо-Вендеровича с двух сторон. Легкое симметричное снижение вибрационной чувствительности в дистальных отделах нижних конечностей, легкое снижение поверхностной чувствительности нижних конечностей по полиневропатическому типу с уровня середины голени. Координаторные пробы: пальце-носовую, пяточно-коленную, выполняет с интенцией, больше слева. В пробе Ромберга пошатывание без четкой латерализации. Нарушения функций тазовых органов нет. Дистальный гипергидроз. Положительный симптом Лермитта.

Данные лабораторных и инструментальных методов обследования. Общий анализ крови и мочи без патологии. Анализы крови на гепатит В и С, ВИЧ, сифилис отрицательны. В биохимическом анализе крови повышение уровня АЛТ до 94,7 Ед/л (норма: 11,0–50,0), холестерина 7,26 ммоль/л (норма: 3,7–6,0), триглицеридов 6,32 ммоль/л (норма: 0–2,25), ЛПОНП 2,81 ммоль/л (норма: 0,6–1,2). Пациенту было выполнено исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ): клинический и биохимический анализы ЦСЖ без патологии, анализ ЦСЖ на антитела к ганглиозидам, сульфатиду отрицательно. Комплексный тест диагностики рассеянного склероза – олигоклональный Ig и свободные легкие цепи иммуноглобулинов в ЦСЖ, без патологии. Скрининг болезней соединительной ткани отрицателен. Была выполнена электронейромиография (ЭНМГ) с исследованием нервов верхних и нижних конечностей. Выявлено легкое поражение сенсорных волокон n.n. peroneus superficialis dextra et sinistra (по типу аксоно- и миелінопатии), легкое поражение сенсорных волокон n.n. suralis dextra et sinistra (по типу миелінопатии), легкая смешанная невропатия (аксоно- и миелінопатии) моторных волокон n.n. peroneus sinistra с блоком проведения импульса II степени, легкая миелінопатия моторных волокон n.n. peroneus dextra, tibialis dextra et sinistra с уровня верхней трети голени. ЭНМГ-показатели моторных и сенсорных волокон нервов верхних конечностей в пределах нормальных значений. Зрительные вызванные потенциалы без патологии. Анализ крови на витамин В₁₂: 269 пмоль/л (норма: 187–883). Анализ крови на гомоцистеин: 13,08 мкмоль/л (норма: 5,46–16,20). Следует отметить, что пациент принимал поливитаминные препараты, содержащие витамин В₁₂ и фолиевую кислоту, после интоксикации, а также выполнение исследований данных показателей спустя 2 мес после прекращения употребления закиси азота.

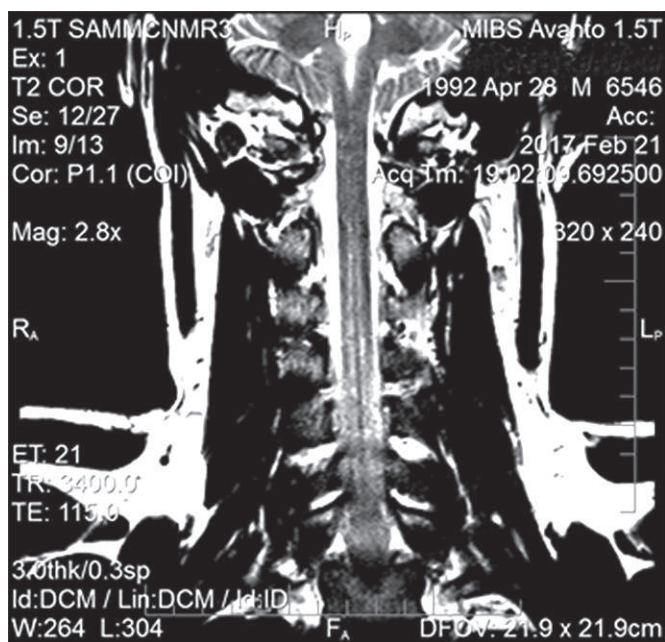


Рис. 1а. Коронарный срез Т2-ВИ МРТ шейного отдела позвоночника от 27.02.2017 г.

Fig. 1a. Coronal T2-weighted imaging MRI of cervical spine 27.02.2017

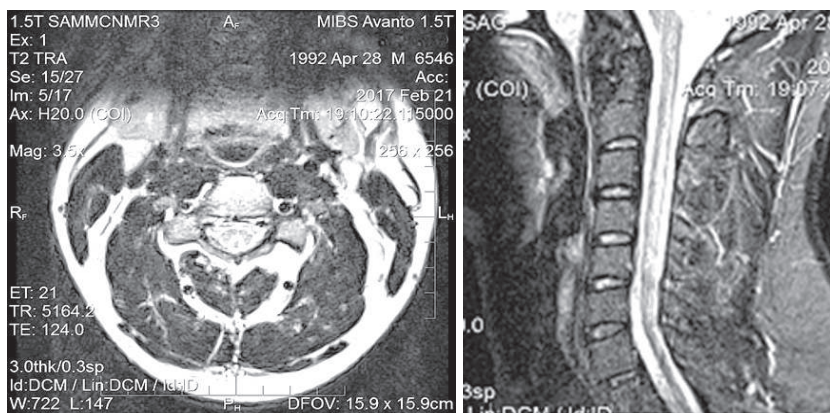


Рис. 1 б. Аксиальный и сагиттальный срезы Т2-ВИ МРТ шейного отдела позвоночника (27.02.2017 г.)

Fig. 1 b. Axial and sagittal T2-weighted imaging MRI of cervical spine 27.02.2017

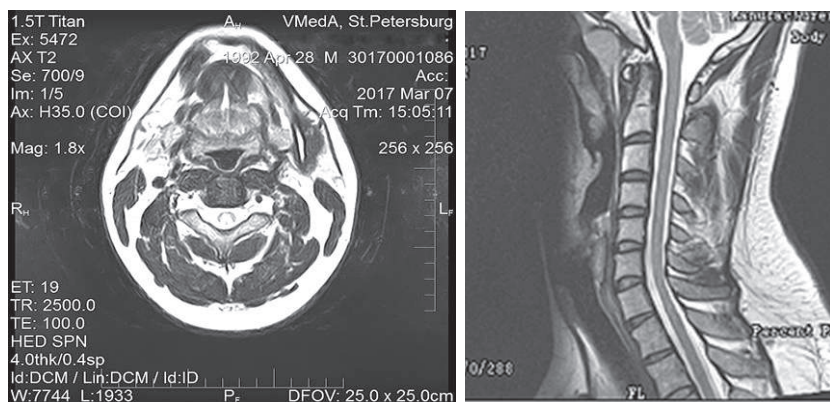


Рис. 2. МРТ шейного отдела позвоночника (07.03.2017 г.)

Fig. 2. MRI of cervical spine 07.03.2017

27.02.2017 г. пациенту была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) шейного отдела позвоночника: в режиме Т2 определяется неоднородно повышенный сигнал от задних медиальных отделов спинного мозга на уровне С2-С6 сегментов с уменьшением их объема за счет дегенеративных изменений, проявления демиелинизирующего процесса?

Повторно МРТ шейного отдела позвоночника была выполнена 07.03.2017 г.: на уровне С2-С6 сегментов (протяженность до 83 мм) отмечается незначительное расширение спинного мозга, диффузное повышение МР-сигнала преимущественно от его центральных и задних отделов. Контуры зоны измененного МР-сигнала нечеткие, распространенность – до 50% в поперечном сечении. После внутривенного введения контрастирующего вещества признаков его патологического накопления не отмечается (рис. 2).

Пациенту была назначена терапия, включавшая в себя внутримышечное введение цианкобаламина в дозе 1000 мкг/сут в течение 7 дней, с последующим введением в дозе 1000 мкг/нед, в течение 3 мес, прием метионина, перорально, в дозе 750 мг/сут, в течение 1 мес, пиридоксина гидрохлорид (В₆) 4 мг + кислота фолиевая 5 мг + цианкобаламин (В₁₂) 6 мкг, перорально, по одной таблетке в день в течение 1 мес, курс антиоксидантной и метаболической терапии в виде внутривенного капельного введения инозин + рибофлавин + янтарная кислота + никотинамид и тиоктовой кислоты в течение 10 дней с последующим переходом на пероральные формы данных препаратов в течение 1 мес. На фоне терапии пациент отметил положительную динамику в виде уменьшения зон гипестезии, улучшение вибрационной чувствительности, увеличения мышечной силы. При повторном осмотре через 4 мес пациент жалоб не предъявляет, в соматическом и неврологическом статусе патологии не выявлено, выполнена контрольная МРТ шейного отдела спинного мозга на высокопольном томографе (1,5 Тл) – патологических изменений вещества спинного мозга не выявлено (рис. 3).

Обсуждение

Дифференциальный диагноз. Миелит чаще диагностируется при следующих аутоиммунных и демиелинизирующих заболеваниях, таких как рассеянный склероз, болезнь Девика (оптикомиелит), системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, паранеопластический синдром, острый диссеминированный энцефалит, синдром Шегрена. Также дифференциальную диагностику следует проводить с ВИЧ-ассоциированной мие-

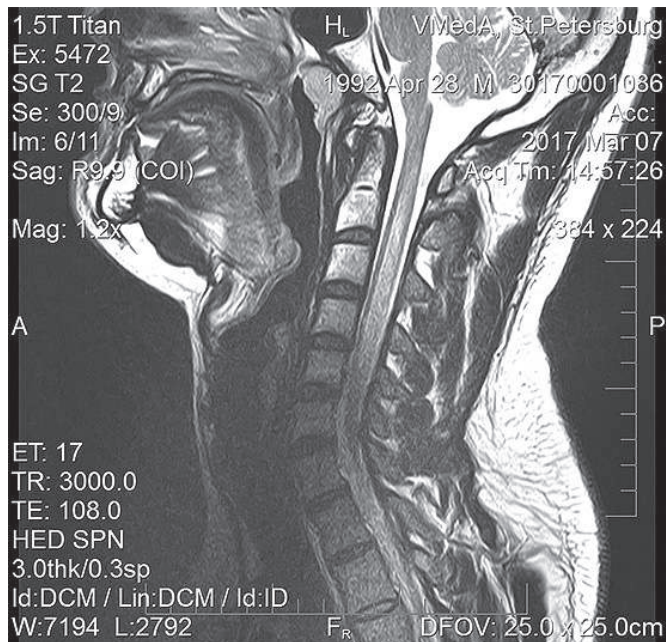


Рис. 3. МРТ шейного отдела позвоночника в динамике (4 мес после начала терапии).

Fig. 3. MRI of cervical spine in result of treatment within 4 months

лопатией, нейросифилисом, нейроборрелиозом, саркоидозом [4–6].

Лечение

Основными направлениями терапии является прекращение интоксикации закисью азота, внутримышечное введение цианкобаламина, метионина, антиоксидантная, метаболическая терапия. Исходя из патогенеза заболевания применение метионина рекомендовано только в случае отсутствия гипергомоцистеинемии.

Заключение

В данной статье представлено клиническое наблюдение подострого развития цервикальной миелопатии, вызванной хроническим употреблением закиси азота. Патогенетический эффект закиси азота заключается главным образом в способности окислять ионы кобальта в составе цианкобаламина – кофактора метионинсинтазы, участвующего в синтезе метионина, что приводит к снижению выработки S-аденозилметионина, необходимого для метилирования фосфолипидов миелиновой оболочки, демиелинизации проводников спинного мозга, полиневропатии и атрофии зрительных нервов.

Определение уровня витамина B₁₂ в крови является малоинформативным, более чувствительными показателями служат уровни гомоцистеина и метилмалоновой кислоты [6, 7]. Важной особенностью клинической картины являются отсутствие на ранних стадиях соматических признаков дефицита витамина B₁₂, таких как афтозный и ангулярный стоматит, хейлит, изменений гематологической картины,

наряду с выраженными неврологическими проявлениями: токсическая и дисметаболическая полиневропатия [1–4], миелопатия. Основными направлениями терапии являются прекращение интоксикации закисью азота, внутримышечное введение цианкобаламина, антиоксидантная, метаболическая терапия. Исходя из патогенеза заболевания применение метионина рекомендовано только при отсутствии гипергомоцистеинемии.

Данное наблюдение также демонстрирует необходимость максимально быстрой диагностики и эффективность раннего начала терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stover P.J. Vitamin B12 and older adults. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care . 2010;13(1):24-27. doi:10.1097/MCO.0b013e328333d157.
2. Дамулин И.В. Деменции при дефицитарных состояниях и алкоголизме. Неврологический журнал 2005;5:4–8.
3. Домашенко М.А., Червяков А.В., Максимова М.Ю., Пирадов М.А. Транскраниальная магнитная стимуляция при функулярном миелозе. Нервные болезни 2014;3:43-48.
4. Литвинцев Б.С., Одинак М.М., Гайкова О.Н. и др. Поражение периферической нервной системы у лиц молодого возраста при наркомании. Вестник Российской Военно-медицинской академии 2014;48(4):132-137.
5. Супонева Н.А., Гришина Д.А., Легостаева Л.А., Мочалова Е.Г. Хроническая интоксикация «веселящим газом» (закисью азота) – причина B₁₂-дефицитной миелополинейропатии у лиц молодого возраста. Нервно-мышечные болезни 2016;4(6): 37-44.
6. Emmanouil D.E., Quock R.M. Advances in understanding the actions of nitrous oxide. Anesth Prog 2007;54(1):9-18.
7. Wacławik A.J., Luzzio C.C., Juhasz-Pocsine K., Hamilton V. Myeloneuropathy from nitrous oxide abuse: unusually high methylmalonic acid and homocysteine levels. WMJ 2003;102(4):43-45.

REFERENCES

1. Stover P.J. Vitamin B12 and older adults. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care 2010;13(1): 24-27. doi:10.1097/MCO.0b013e328333d157.
2. Damulin I.V. Dementia in deficiency states and alcoholism. Neurologicheskij zhurnal 2005;5:4–8 (in Russian).
3. Domashenko M.A., Chervjakov A.V., Maximova M.Yu., Piradov M.A. Transcranial magnetic stimulation at funicular myelosis. Nervnye bolezni 2014;3:43–48 (in Russian).
4. Litvintsev B.S., Odinak M.M., Gaikova O.N. et al. Peripheral nervous system damage at young age persons with addiction. Vestnik of russian military medical academy 2014; 4 (48): 32-137 (in Russian).
5. Suponeva N.A., Grishina D.A., Legostaeva L.A., Mochalova E.G. Chronic Intoxication with “Laughing gas” (Nitrous oxide) as a cause of B-12 deficiency myelopolyneuropathy in young adults. Neuromuscular Diseases 2016; 4(6):37-44(in Russian).
6. Emmanouil D.E., Quock R.M. Advances in understanding the actions of nitrous oxide. Anesth Prog 2007; 54(1): 9-18.
7. Wacławik A.J., Luzzio C.C., Juhasz-Pocsine K., Hamilton V. Myeloneuropathy from nitrous oxide abuse: unusually high methylmalonic acid and homocysteine levels. WMJ 2003; 102(4): 43-45.

ОБОЗРЕНИЕ

С ШМИДТ Т.Е., 2018
УДК 616.72=58

Рекомендации Европейского комитета по исследованию и лечению рассеянного склероза и Европейской академии неврологии (ECTRIMS/EAN) по лечению пациентов с рассеянным склерозом.

X. Montalban, R. Gold, A. Thompson et al. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Europ. J. Neurol*, 2018, v.25, p.215-237.

Шмидт Т.Е.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Представлены европейские рекомендации по применению различных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС). Для выработки обоснованных рекомендаций группа экспертов из 27 ведущих специалистов (клиницистов и радиологов), занимающихся проблемой рассеянного склероза (РС), проанализировала результаты многочисленных клинических исследований, опубликованные до конца декабря 2016 г. и, где возможно, провела их мета-анализ.

Были сформулированы 10 вопросов, по которым в неврологическом сообществе до сих пор нет единого мнения. Они касаются эффективности различных ПИТРС, субоптимального ответа на терапию, её безопасности, стратегии лечения пациенток с РС при беременности.

РС – наиболее частая причина нетравматической инвалидизации в молодом возрасте. В настоящее время в Европе зарегистрировано около 700 000 пациентов с РС, а всего в мире их примерно 2,5 млн. Эра патогенетического лечения РС началась в 1993 г. с появления первого интерферона бета (ИФ), а в 2017 г. Европейским медицинским агентством (ЕМА) зарегистрировано уже 11 препаратов. Это дает потенциальную возможность индивидуализированного подхода к лечению пациентов с учетом баланса польза–риск. Однако различные механизмы действия ПИТРС, требования мониторинга состояния больных при их применении, различные риски, возникающие при использовании того или иного препарата, делают задачу персонализированного лечения весьма сложной. Все еще остаются противоречия по поводу относительной эффективности препаратов, того – кому, когда и какой препарат следует назначать, и оптимального срока начала терапии. Подобные противоречия обусловлены гетерогенностью РС, изменениями в диагностических критериях, недавним выделением нового подтипа РС (первично-прогрессирующего с обострениями) а также неоднозначностью результатов прямых сравнительных исследований. Кроме того, несмотря на выделение нескольких прогностических факторов дальнейшего течения РС, нет единого мнения, каких пациентов следует относить

к группам высокого или низкого риска для выбора метода терапии.

Представленные рекомендации касаются применения ПИТРС, одобренных ЕМА для лечения взрослых пациентов, без учета их комбинированного применения или препаратов, находящихся на стадии клинических исследований. Группой экспертов не рассматривались методы нетрадиционной медицины, а также вопросы симптоматического лечения и купирования обострений.

I. Вопросы о принятии решения о начале терапии:

1. Нужно ли начинать применение ПИТРС пациентам с клинически изолированным синдромом (КИС), независимо от того, удовлетворяют ли они критериям достоверного РС?

Рекомендации:

- любой препарат из группы ПИТРС должен назначаться только в центрах, которые могут обеспечить мониторинг пациента, адекватную оценку клинических и нейровизуализационных данных, а также оценить нежелательные явления (НЯ) – при КИС с пациентами, имеющими очаги на МРТ, характерные для РС, но которые не соответствуют критериям достоверного РС, можно обсудить возможность назначения интерферонов бета (ИФ) или глатирамера ацетат (ГА)

2. Нужно ли назначать ПИТРС пациентам с ремиттирующим (РРС) и вторично-прогрессирующим (ВПРС) РС и какой препарат выбрать?

Рекомендации:

- при активности РРС, определяемой по частоте обострений и/или по данным МРТ (активные очаги или появление новых, а также при увеличении в размерах старых очагов) следует начинать терапию ПИТРС. Это также касается КИС, отвечающего критериям РС
- при активном РС имеется большой выбор препаратов – ИФ, пегилированный ИФ, ГА, терифлунамид, диметилфумарат, кладрибин, финголимод, даклизумаб, натализумаб и алем-

тузумаб – с разной степенью эффективности. Решение о назначении того или иного препарата, после обсуждения с пациентом, зависит от следующих факторов:

- личности пациента и наличия у него коморбидных заболеваний; степени тяжести и активности РС; профиля безопасности препарата; его доступности;
- пациентам с ВПРС можно назначать высокодозные ИФ, но следует обсудить с ними неоднозначную эффективность этих препаратов при данном варианте течения РС, а также их безопасность и переносимость;
- можно также рассматривать возможность назначения митоксантрона при активном ВПРС, информируя пациента об его эффективности и, особенно, о переносимости и возможных нежелательных явлениях (НЯ);
- можно также рассматривать возможность применения при активном ВПРС окрелизумаба или кладрибина

3. Нужно ли назначать ПИТРС пациентам с первично-прогрессирующим РС (ППРС)?

Рекомендация:

- следует иметь в виду возможность назначения окрелизумаба

При назначении любого ПИТРС необходимо строго следовать инструкциям по применению препаратов, мониторировать НЯ и учитывать возможные риски.

II. Вопросы ведения пациентов:

4. Что у пациентов с РРС, получающих ПИТРС в течение первых 6/12 месяцев терапии предсказывает повышенный риск инвалидизации в будущем – обострения и/или прогрессирование и/или МРТ-активность?

Рекомендации:

- оценивать комплекс как клинических, так и нейровизуализационных данных;
- МРТ следует проводить в Т2 ВИ и Т1 ВИ-режимах, на высокопольном аппарате, и полученные данные должны быть оценены квалифицированным радиологом. При этом появление новых или увеличение в размерах очагов в Т2 ВИ имеет большее значение, чем накопление контраста в Т1 ВИ. Появление как минимум 1 нового очага предсказывает заметное нарастание инвалидизации к 4–5-му году со специфичностью 70% и чувствительностью – 85%.

5. Когда пациентам, начавшим применение ПИТРС, следует выполнять МРТ для оценки эффективности препарата?

Рекомендации:

- оценивать данные МРТ следует через 6 мес после начала терапии и сравнивать с результатами МРТ через 12 мес лечения. При этом следует учитывать скорость наступления действия препарата и активность болезни;
- пациентам с низким риском развития прогрес-

сирующей мультифокальной лейкодистрофии (ПМЛ) МРТ следует повторять каждый год;

- при высоком риске развития ПМЛ (наличии антител к JC вирусу, продолжительность терапии натализумабом более 18 мес) МРТ следует проводить каждые 3–6 мес;
- при высоком риске развития ПМЛ и переходе с натализумаба на другой препарат МРТ следует проводить сразу после прекращения терапии натализумабом и при начале новой терапии.

III. Вопросы смены терапии

6. У пациентов с РРС, получающих ИФ или ГА и с сохраняющимися признаками активности РС в первый год терапии, нужно ли менять ИФ на ГА и наоборот или следует переходить на более активный препарат?

Рекомендации:

- при сохраняющейся на фоне применения ИФ или ГА активности РС следует переходить на более эффективные препараты;
- показано, что при переводе с препарата первого ряда на алемтузумаб через 2 года терапии значительно снижается среднегодовая частота обострений – с 0,52 до 0,26; больше пациентов без обострений – 66% по сравнению с 47%, меньше больных с нарастанием инвалидизации – 13% по сравнению с 20%; появление новых или увеличившихся в Т2 очагов также снижается с 68% до 46%. Схожие результаты получены и при переводе на финголимод и натализумаб;
- решение о переходе на какой-либо препарат следует обсуждать с пациентом с учетом наличия у него сопутствующих заболеваний, профиля безопасности препарата, тяжести/активности РС.

7. После прекращения применения высокоактивного препарата у пациентов с РРС нужно ли переходить на другую терапию?

После отмены высокоэффективных препаратов применялись разные варианты: без применения ПИТРС, с назначением кортикостероидов, ИФ или ГА, финголимод с различными «отмывочными» периодами. Например, при переходе с натализумаба на финголимод отмывочный период у 20% пациентов был до 3 мес; у 31% – 3–6 мес и у 59% – более 6 мес.

Рекомендации:

- при прекращении применения высокоэффективного препарата вследствие его неэффективности или по соображениям безопасности нужно начинать другую высокоэффективную терапию. При её начале следует иметь в виду:
- чем большая активность (клиническая и нейровизуализационная) была до начала предыдущей терапии, тем раньше начинать применение другого препарата;
- при этом необходимо учитывать период полужизни и биологическую активность предыдущего препарата, а также вероятность развития ребаунд-эффекта (особенно при прекращении лечения натализумабом).

8. У пациентов с РРС при прекращении применения высокоактивного препарата есть ли риск возобновления или усиления активности болезни (ребаунд-эффекта)?

- ребаунд-эффект после отмены высокоактивного препарата, как правило, возникает и обычно рассматривается как возвращение к активности РС, которая была до лечения. Однако есть разночтения этого определения: от оценки «хуже, чем до лечения» до оценки «нарастание активности РС после отмены натализумаба в виде увеличения не менее, чем на 4 активных очага в T1».

9. Что лучше для пациентов с РРС, получающих ПИТРС, которые остаются клинически и радиологически стабильными долгое время – продолжать терапию или прекратить?

Рекомендация:

- продолжать применение ПИТРС у клинически и радиологически стабильных пациентов при сохраняющихся безопасности и переносимости.

IV. Вопрос применения ПИТРС при беременности или её планировании

10. Какой должна быть тактика у женщин, получающих ПИТРС и планирующих беременность, или при незапланированной беременности?

Рекомендации:

- необходимо сообщать женщинам детородного возраста, что ПИТРС нельзя применять во время беременности, за исключением ГА в дозе 20 мг;
- планирующие беременность женщины с высоким риском реактивации РС могут продолжать применение ИФ и ГА до наступления беременности. При очень высокой активности заболевания можно рассмотреть вопрос применения этих препаратов и во время беременности;
- женщинам с сохраняющейся высокой активностью РС следует посоветовать отложить беременность. Для тех, кто всё же хочет забеременеть, или при незапланированной беременности можно рассмотреть продолжение лечения натализумабом во время беременности только после полного обсуждения возможных осложнений; при планировании беременности альтернативой может быть применение алемтузумаба, но не менее, чем через 4 мес после последней инфузии.

Представленные рекомендации будут пересмотрены через 5 лет. В случае же появления новых данных по преимуществам или недостаткам уже известных стратегий или появлении новых – пересмотр будет осуществлен ранее.

К ст. В.М. Казакова и соавт.

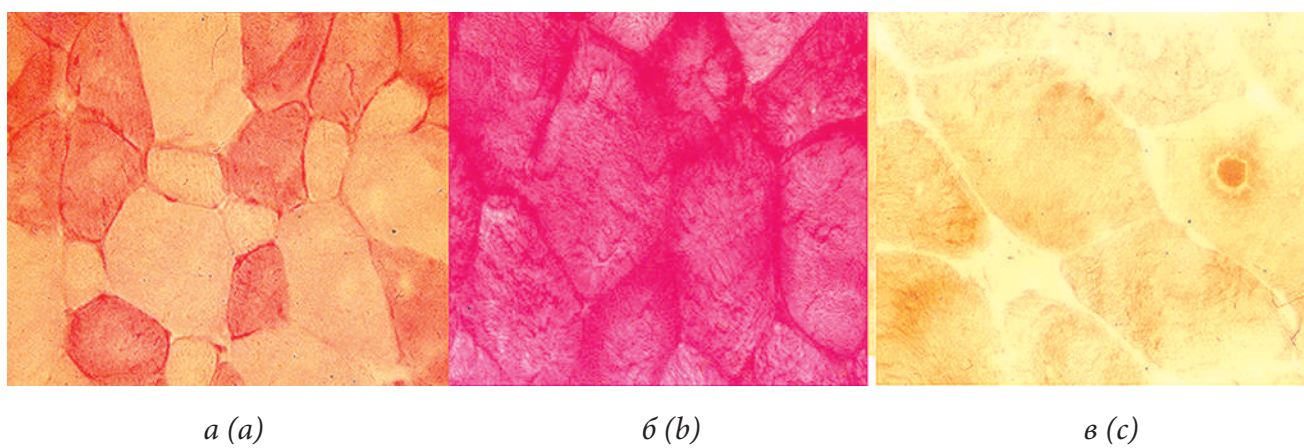


Рис. 2 (а–в) Синдром Мак Ардля. Биопсия m. vastus lateralis у мужчины 32 лет.
а) Контроль. Окраска на гликоген (нормальное деление М.В. на типы). б) Больной. Окраска на гликоген. Видно чрезмерное накопление гликогена в М.В., особенно под сарколеммой, отсутствует деление М.В. на типы. в) Больной. Окраска на миофосфорилазу – умеренное снижение активности миофосфорилазы.

Fig. 2 (a–c). McArdle syndrome. Muscle's biopsy in the patient aged 32.
a) Control. Glycogen staining. Muscle biopsy shows normal divisions of muscle fibers to the types. b) Patient. Glycogen staining. Muscle biopsy shows a very high accumulation of glycogen inside muscle fibers especially under the sarcolemma, the division of muscle fibers to the types is absent. c) Patient. Myophosphorylase staining. Muscle biopsy shows moderate loss of myophosphorylase (21).