



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 15.09.2018.
Подписано в печать 7.11.2018.
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.akc.ru, www.ppressa-ru

Подписка на электронную версию журнала:
www.elibrary.ru

ISSN 1560-9545. Неврологический журнал. 2018.
Том 23. № 4. 157–212.

Неврологический журнал

Рецензируемый научно-практический журнал

Выходит один раз в два месяца

Основан в 1996 г.

4 • 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. Боданов (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. Коришонов (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, 4. 157–212.

Printed in the printing office
«POLY PRINT SERVICE»

1, Kaluzhskaya pl., Moscow, 119049

Nevrologicheskiy zhurnal

NEUROLOGICAL JOURNAL

Bimonthly peer-reviewed scientific
and practical journal

4 • 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

REVIEWS

Лысогогорская Е.В., Абрамычева Н.Ю., Ветчинова А.С., Захарова М.Н., Иллариошкин С.Н. Современные клеточные и молекулярные подходы в изучении болезней двигательного нейрона. 160

Lysogorskaia E.V., Abramychева N.Yu., Vetchinova A.S., Zakharova M.N., Illarioshkin S.N. Current cell and molecular approaches in studies of motor neuron diseases 160

Гареев И.Ф., Бейлерли О.А. Роль микро-РНК в ишемическом инсульте 166

Gareev I.F., Beylerli O.A. Role Of MicroRNA In Ischemic Stroke 166

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
И НАБЛЮДЕНИЯCLINICAL RESEARCHES
AND CASE REPORTS

Нодель М.Р. Тревога при болезни Паркинсона . 176

Nodel M.R. Anxiety in Parkinsons Disease 176

Яхно Н.Н., Коберская Н.Н., Захаров В.В., Гришина Д.А., Локшина А.Б., Мхитарян Э.А., Посохов С.И., Савушкина И.Ю. Влияние возрастных, гендерных, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на субъективное когнитивное снижение 184

Yakhno N.N., Koberskaya N.N., Zakharov V.V., Grishina D.A., Lokshina A.B., Mkhitaryan E.A., Posokhov S.I., Savushkina I.Yu. The Influence Of Age, Gender, Comorbide Cardiovascular And Emotional Factors On Subjective Cognitive Decline 184

Суворова В.А., Антипенко Е.А. Немоторные симптомы при фокальных мышечных дистониях . . . 190

Suvorova V.A., Antipenko E.A. Non-Motor Symptoms By Focal Muscular Dystonia 190

Сорокина Е.А., Ельчанинов Д.В., Плотникова А.В., Климова И.Б., Ельчанинова С.А., Смагина И.В. Синдром ригидного человека. 195

Sorokina E.A., Elchaninov D.V., Plotnikova A.V., Klimova I.B., Elchaninova S.A., Smagina I.V. Stiff Person Syndrome 195

ОБОЗРЕНИЕ

REVIEW

Шмидт Т.Е. По материалам конгресса ECTRIMS (Европейского комитета по исследованию и лечению рассеянного склероза), Париж, 2017 201

Shmidt T.E. The materials of the European committee for treatment and research in multiple sclerosis, Paris, 2017 201

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018
УДК 616.512

Лысогорская Е.В., Абрамычева Н.Ю., Ветчинова А.С., Захарова М.Н., Иллариошкин С.Н.

СОВРЕМЕННЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПОДХОДЫ В ИЗУЧЕНИИ БОЛЕЗНЕЙ ДВИГАТЕЛЬНОГО НЕЙРОНА

ФГБНУ «Научный центр неврологии» 125367, Москва, Россия

Представлены современные данные о структуре болезней двигательного нейрона (БДН) и ключевых звеньях их патогенеза, изучение которого базируется на применении информативных клеточных и молекулярных технологий. Главное внимание уделено боковому амиотрофическому склерозу (БАС) как одной из наиболее тяжелых форм БДН, характеризующейся значительной генетической гетерогенностью. На основании анализа литературы и собственных данных авторы показывают роль экспериментальных исследований in vitro и in vivo в раскрытии таких механизмов нейродегенеративного процесса при БАС, как окислительный и протеолитический стрессы, эксайтотоксичность, нарушение аутофагии и аксонального транспорта, дисфункция митохондрий и др. Результатом этих работ стало появление в последние годы ряда инновационных лекарственных препаратов, одобренных для терапии БАС или находящихся сегодня на стадии клинических исследований.

Ключевые слова: мотонейрон; боковой амиотрофический склероз; экспериментальные модели; клеточные технологии; клинические исследования; терапия.

Для цитирования: Лысогорская Е.В., Абрамычева Н.Ю., Ветчинова А.С., Захарова М.Н., Иллариошкин С.Н. Современные клеточные и молекулярные подходы в изучении болезней двигательного нейрона. *Неврологический журнал* 2018; 23 (4): 160–165 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-4-160-165>.

Для корреспонденции: Лысогорская Елена Владимировна – канд. мед. наук, научный сотрудник 6-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН. Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии». 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80, e-mail: lysogorskaya@neurology.ru

Lysogorskaia E.V., Abramychcheva N.Yu., Vetchinova A.S., Zakharova M.N., Illarioshkin S.N.

CURRENT CELL AND MOLECULAR APPROACHES IN STUDIES OF MOTOR NEURON DISEASES

Research Center of Neurology, 125367, Moscow, Russia

This publication presents current data about the structure of motor neuron diseases (MND) and the key elements of their pathogenesis, whose studies are based on the use of informative cell and molecular technologies. The main attention is paid to amyotrophic lateral sclerosis (ALS) as one of the most severe forms of MND characterized by significant genetic heterogeneity. Based on the literature data and their own results, the authors show the role of experimental in vitro and in vivo studies in disclosing such mechanisms of neurodegenerative process in ALS as oxidative and proteolytic stresses, excitotoxicity, failure of autophagy and axonal transport, mitochondrial dysfunction, etc. These studies resulted in the emergence, in the last years, of a number of innovative drugs approved for the ALS therapy or being currently on the stage of clinical trials.

Key words: motor neuron; amyotrophic lateral sclerosis; experimental models; cell technologies; clinical trials; therapy.

For citation: Lysogorskaia E.V., Abramychcheva N.Yu., Vetchinova A.S., Zakharova M.N., Illarioshkin S.N. Current cell and molecular approaches in studies of motor neuron diseases. *Nevrologicheskiy Zhurnal (Neurological Journal)* 2018; 23 (4): 160–165 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-4-160-165>.

For correspondence: Elena V. Lysogorskaia, PhD, researcher of the 6th Neurological Department of the Research center of Neurology. 125367 Moscow, Volokolamskoe shosse, 80, e-mail: lysogorskaya@neurology.ru

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

Acknowledgment: the work is supported by the RFBR grant No. 16-04-01662.

Received 07.08.18
Accepted 05.09.18

Болезни двигательного нейрона (БДН) – условное название гетерогенной группы неврологических заболеваний, включающих спинальные мышечные атрофии, боковой амиотрофический склероз и другие формы, которые характеризуются неуклонно прогрессирующей дегенерацией нижних и/или верхних двигательных нейронов. При спинальных

мышечных атрофиях (СМА) страдают мотонейроны спинного мозга, при первичном боковом склерозе поражаются двигательные нейроны моторной коры головного мозга, при боковом амиотрофическом склерозе (БАС) развивается генерализованное поражение двигательных нейронов обоих уровней. Гетерогенность группы БДН связана также с темпом

прогрессирования этих заболеваний, зачастую определяющим прогноз. Один из худших прогнозов течения БДН имеет БАС, которым чаще всего страдают лица среднего и старшего возраста [1].

В связи с быстрым и неуклонным прогрессированием заболевания проведение исследований, направленных на поиск эффективных подходов к его лечению, является крайне актуальным. В настоящем обзоре представлены современные подходы к изучению БАС с использованием клеточных и генетических технологий, в том числе кратко обобщены собственные исследования авторов.

Результатом многочисленных работ последнего десятилетия стало описание ряда ключевых звеньев патогенеза БАС. БАС является мультифакторным заболеванием, в развитие которого вносят свой вклад как генетические, так и средовые факторы. Среди генов-кандидатов для БАС можно выделить 4 основных гена – *SOD1*, *C9orf72*, *TARDBP* и *FUS*, с мутациями которых связано подавляющее большинство семейных и спорадических случаев заболевания [2, 3]. Кроме того, описано еще около 30 редких генов, мутации которых явились причиной развития заболевания в отдельных семьях [2]. Обнаружение молекулярных дефектов в вышеуказанных генах подтверждает роль окислительного стресса и нарушений метаболизма РНК в патогенезе БАС.

Другими важными составляющими патологического процесса при БАС являются экзайтотоксичность, протеолитический стресс с избыточной агрегацией аномальных белков в ЦНС (БАС относят к группе *протеинопатий*), нарушение процессов аутофагии, митохондриальная дисфункция, нарушение аксонального транспорта [4]. Детальное изучение молекулярных механизмов при БАС может позволить обозначить новые терапевтические мишени для лечения данного заболевания.

Одним из современных подходов к изучению генетики БАС и других мультифакторных патологий является полногеномное и полногеномное секвенирование. Однако при этих исследованиях значителен риск обнаружения непропорционально высокой частоты носительства редких аллельных вариантов различных генов, ранее не описанных в числе кандидатов при БАС, и получение ложноположительных ассоциаций по причине популяционных особенностей. Это заставило исследователей проблемы БАС по всему миру объединить усилия по поиску генетических факторов риска БАС, что и реализовалось в международный консорциум MinE, целью которого является расшифровка генома не менее 15000 пациентов с БАС и не менее 7500 здоровых лиц из различных стран мира [5]. Реализация данного проекта и сопоставление по типу «случай/контроль» в различных географических регионах позволит исключить ложноположительные генетические ассоциации, обнаруживаемые при выполнении полногеномных и полноэкзомных исследований. Одним из первых результатов проекта MinE явилось описание мутаций в С-концевой области гена *KIF5A* и демонстрация роли дефектов цитоскелета в патогенезе

заболевания [6]. Был также описан фенотип БАС с более «мягким», продолжительным течением по сравнению с классическими случаями заболевания у пациентов-носителей мутаций в гене *KIF5A*.

Многие экспериментальные работы при БАС, как и при других нейродегенеративных заболеваниях [7,8], выполняются с привлечением клеточных моделей и моделей заболевания на животных.

Животные модели БАС достаточно разнообразны. Так, на дрожжах с встроенными в геном БАС-ассоциированными мутациями описаны митохондриальная дисфункция и образование патологических агрегатов белков TDP-43 и FUS [9], а на моделях у дрозофил и нематод описаны двигательные нарушения и образование агрегатов белка SOD1 [10,11], в связи с чем они являются весьма удобными для изучения недостаточности функции ключевых патологических белков при БАС. Что касается высших организмов, то в мире проводились экспериментальные работы с участием собак различных пород и обезьян [12, 13], однако классическими животными моделями БАС являются крысы и мыши с генетическими дефектами в основных генах БАС – *SOD1*, *TARDBP*, *FUS* [12–16]. Благодаря экспериментам на дрозофилах на новом уровне стала обсуждаться роль белка SOD1 в патогенезе БАС, при этом показана его «амбивалентная» функция – как патологическая, так и защитная [17].

В нашей собственной работе в качестве животной модели БДН мы использовали трансгенных мышей линии B6SJL-Tg(SOD1*G93A)dl1 Gur/J, у которых в результате экспрессии мутации G93A в гене *SOD1* развивается прогрессирующая дегенерация спинальных мотонейронов [18]. В данной работе была показана возможность селективной доставки рекомбинантных вирусных частиц, несущих гены нейротрофических факторов (VEGF, ANG и IGF), описана динамика состояния животных, получающих такую разновидность генной терапии. Результатом работы явилось подтверждение гипотезы о возможности использования гипоксия-индуцибельных нейротрофических факторов в качестве потенциальной терапии БАС и обоснованности продолжения исследований с участием пациентов. Однако прямой перенос результатов этих экспериментальных исследований на процессы, протекающие непосредственно при развитии БАС у человека, затруднен. Результаты эксперимента, полученные на такой модели, не всегда воспроизводятся при дальнейших исследованиях с участием пациентов.

Указанные сложности могут быть преодолены путем создания клеточных моделей заболевания и применения технологий генетического репрограммирования [19]. Сочетание различных технологий и параллельная работа как с животными, так и с клеточными культурами, позволяет получить большую воспроизводимость результатов. Кроме того, клеточные технологии позволяют более оперативно исследовать молекулярные механизмы нейродегенеративных заболеваний, в частности, БАС.

Клеточные модели БАС, как и модели на живот-

ных, основаны на ключевых для мотонейрона генетических повреждениях – мутациях в генах *SOD1*, *TARDBP*, *FUS* и *C9orf72* [20–22]. К настоящему времени описаны клеточные модели как наследственной, так и спорадической формы БАС [23]. Основной задачей получения клеточной модели заболевания является создание устойчивой популяции двигательных нейронов. Получение мотонейронов в настоящее время возможно путем дифференцировки из эмбриональных стволовых клеток, индуцированных плюрипотентных клеток и фибробластов кожи [24]. При этом описано множество протоколов направленной дифференцировки плюрипотентных клеток в двигательные нейроны, в которых использовались клетки человека и мыши, но отсутствуют стандартные подходы к планированию и организации подобных исследований, что затрудняет их проведение и не обеспечивает воспроизводимости полученных результатов.

Одна из первых клеточных моделей БАС описана С. Vanoni, с соавторами в 2004 году [25] в исследовании механизмов экзайтотоксичности при БАС. Исследователи разработали и охарактеризовали клеточную модель, состоящую из поляризованных эпителиальных клеточных линий Medin-Darby Canine Kidney (MDCK), стабильно экспрессирующих ген нормальный ген *SOD1* или БАС-ассоциированный мутантный вариант гена – в *SOD1*-G93A [25]. Многие механизмы патогенеза БАС и других форм БДН были впервые описаны именно на клеточной модели заболевания. Так, ряд исследователей добился стабильной экспрессии в клеточной культуре белков TDP-43 и FUS нормального типа, а также их аномальных форм после внесения мутации A315T в ген *TARDBP* и мутаций R514S, R521C и P525L в ген *FUS*, что позволило описать эффект данных нуклеотидных вариаций и продемонстрировать дегенерацию двигательных нейронов в указанной клеточной культуре [26]. Указанное исследование является одним из подтверждений системного повреждения нейронов при БАС, которое наряду с гибелью двигательных клеток включает поражение других нейронов коры и астроцитов.

Взаимодействие двигательных нейронов и астроцитов является одной из важных и к настоящему времени нерешенных проблем патогенеза БАС. Уточнение механизмов этого взаимодействия, приводящих к гибели мотонейронов, ставят целью многие экспериментальные работы. В одном из исследований [27] было показано, что интактные астроциты способны улучшить фенотип выживаемости мутантных мотонейронов в совместной культуре. Эти данные убедительно демонстрируют значение астроцитов в поддержании выживаемости двигательных нейронов, что в перспективе может открыть новые терапевтические мишени при БАС.

Благодаря исследованиям на клеточных моделях были описаны многие особенности патогенеза БАС. Так, именно на клеточной модели впервые были получены доказательства секреции супероксиддисмутазы через экзосомы [28] и обнаружено, что при БАС

происходит нарушение работы аппарата Гольджи, не связанное с процессами апоптоза [29]. На клеточной модели БАС были детально описаны механизмы дисфункции гомеостаза убиквитина (важнейшего регулятора белкового гомеостаза в клетке) при БАС. Несмотря на то, что патологическая агрегация внутриклеточных белков как проявление протеолитического стресса при данном заболевании была доказана достаточно давно, механизмы секвестрации убиквитина (что имеет прямое отношение к выживаемости мотонейронов) и взаимодействие убиквитина с агрегатами белка SOD1 были описаны лишь в самых последних экспериментах [30].

Изменение кругооборота убиквитина является лишь одним из множества нарушений, приводящих к патологической агрегации внутриклеточных белков при БАС. В последние годы в качестве отдельного патогенетического механизма в развитии заболевания выделили нарушение процессов аутофагии. При БАС выявлено изменение аутофагии на различных этапах – при распознавании белкового субстрата, на этапах везикулярного транспорта и протеолитического расщепления содержимого аутофагосом; при этом показано, что данный процесс может быть связан с рядом генетических повреждений – мутациями в генах *SQSTM1*, *UBQLN2*, *FIG4*, *C9ORF72*, *VAPB*, *VCP* и некоторых других [31]. Однако остается невыясненным, являются ли указанные изменения адаптивной реакцией нейронов на накопление внутриклеточных белков или отражением текущего первичного нейродегенеративного процесса. В ряде исследований продемонстрирован защитный механизм аутофагии, снижающий темпы прогрессирования заболевания, а другими исследователями, напротив, показаны нарушения аутофагии, способствующие распространению нейродегенерации в ЦНС [32]. Большинство работ, посвященных процессам аутофагии при БАС, выполнено на культурах клеток и лабораторных животных. Лишь единичные исследования выполнены с участием пациентов и используют в качестве экспериментального материала мононуклеары клетки периферической крови больных БАС [33].

В отечественных исследованиях также использовались клетки, полученные от пациентов с БАС, из которых с использованием технологии генетического репрограммирования были получены индуцированные стволовые плюрипотентные клетки (ИПСК). Задачей данной серии экспериментов являлась разработка протокола дифференцировки ИПСК в мотонейроны и астроциты, а для культивирования использовались фибробласты кожи пациентов, страдающих семейной формой БАС [34]. Использование в исследованиях ИПСК, полученных от пациентов, имеет ряд преимуществ перед другими клеточными моделями, так как полученные из них мотонейроны идентичны по генетическому составу клеткам пациента и наиболее точно демонстрирует протекающие патогенетические события («персонализированная» клеточная модель заболевания). Но проведение подобных исследований является очень дорогостоя-

щим и трудоемким процессом, в том числе из-за отсутствия стандартизированных подходов и протоколов клеточной дифференцировки.

Одним из современных подходов к изучению БАС является применение методов редактирования генома и создание искусственных модельных систем. Для редактирования генома используют специальные ферменты нуклеазы (ZFN, TALEN, система CRISPR/Cas9), которые позволяют вводить мутацию в строго определенную область генома в моделируемом организме. [35, 36]. Кроме того, большие надежды возлагаются на возможности данных подходов по исправлению «естественных» мутаций. Так, описано исследование по исправлению одной из наиболее частых мутаций в гене *SOD1* – Ala4Val – в культуре ИПСК [37]. Авторы настоящего обзора также имеют опыт использования технологии редактирования генома, а именно – метода CRISPR/Cas9, в исследованиях БАС и других нейродегенеративных заболеваний [38].

С учетом результатов исследований *in vivo* и *in vitro*, демонстрирующих многообразие молекулярных путей гибели двигательных нейронов у пациентов с БАС и на моделях заболевания, можно сформулировать несколько положений относительно разработки терапевтических подходов:

- 1) при БАС отсутствует какой-то один ведущий механизм патологического процесса, а повреждения в нейронах и глиальных клетках являются кумулятивным результатом большого числа молекулярных событий;
- 2) первично у различных пациентов и при различных формах БАС может нарушаться любой из описанных выше механизмов поддержания структурно-функциональной целостности мотонейронов, при этом последовательность дальнейших патологических каскадов различна при разных формах БАС и не всегда определяется первичной «поломкой» [31].

Таким образом, для БАС как нейродегенеративного заболевания характерно наличие множества самостоятельных триггеров, которые запускают различные последовательности событий при разных формах течения болезни при неизменном финале – гибели двигательных нейронов. Этот факт обуславливает сложности в разработке терапии БАС и при проведении клинических исследований новых препаратов, а также объясняет необходимость включения большой и максимально однородной группы пациентов.

Именно таким путем недавно пошли ученые, продемонстрировавшие эффективность препарата эдаравон, который был одобрен для лечения пациентов с БАС в США, Японии и Южной Корее и зарегистрирован FDA в 2017 г. [39]. Эдаравон относится к группе антиоксидантов и показал свою эффективность в исследовании, включающем 137 пациентов с БАС. При этом рекрутируемая группа была весьма однородной по течению заболевания: она включала пациентов с длительностью болезни от момента появления первых симптомов менее 2 лет, медленным тем-

пом прогрессирования болезни (ухудшение по шкале оценки инвалидизации ALS-FRS-R менее 2 баллов в течение 12 нед до включения в исследование), имеющих жизненную емкость легких (ЖЕЛ) более 80%, с легкими нарушениями глотания или без таковых, а также полностью независимых при самообслуживании и передвижении. Таким образом, исследуемая группа пациентов состояла преимущественно из лиц с начальными признаками заболевания, имеющими схожий медленный темп течения болезни. Возможно, именно при таком течении болезни первичным фактором развития БАС является окислительный стресс. В результате исследования было показано, что эдаравон на треть уменьшает темп прогрессирования заболевания, а также на 58% снижает риск наступления смерти или тяжелых осложнений болезни (трахеостомии, потери функции руки, потери речи, перевод на зондовое питание) [39].

Эдаравон является вторым (после рилузола) лекарственным препаратом, рекомендованным Администрацией по контролю пищевых продуктов и лекарств (FDA, США) для лечения БАС, и первым таким препаратом с 1995 года. Однако до настоящего времени ни один из указанных препаратов не зарегистрирован на территории РФ.

В настоящее время большие надежды возлагаются также на результаты клинических испытаний препарата Маситиниб, включающих к настоящему времени данные о 394 пациентах с БАС из 9 стран мира. В фазу 2–3 клинических исследований включались пациенты со спорадической или семейной формой БАС и длительностью заболевания до 3 лет, имеющие ЖЕЛ более 60%, без признаков деменции и показаний к наложению гастростомы. По результатам этой фазы исследования, при приеме Маситиниба в течение 48 недель заболевание прогрессирует на 27% медленнее, а ЖЕЛ снижается на 22% меньше по сравнению с группой плацебо; средняя выживаемость в группе Маситиниба оказалась на 25% выше [40–42].

В России сотрудниками нескольких академических институтов (НИИ микробиологии и вирусологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Институт молекулярной генетики РАН, Научный центр неврологии) был разработан препарат Адеваск, для которого в 2018 г. был завершен 2-й этап клинических исследований. Результаты этой фазы пока не опубликованы, и в настоящий момент продолжается анализ полученных результатов. Разработка данного препарата базируется на фундаментальных исследованиях эффективности гипоксия-индуцибельных нейротрофических факторов при БАС, что было подробнее представлено выше [18, 43, 44].

Таким образом, успешное применение современных клеточных и молекулярных подходов к изучению патогенеза БАС способствовало увеличению числа инновационных лекарственных препаратов, одобренных для терапии этого заболевания. Продолжающиеся многочисленные исследования, выполняемые как на экспериментальных моделях заболевания, так и с участием пациентов, позволяют

надеяться на валидацию новых информативных биомаркеров БАС и других форм БДН, а также идентификацию новых терапевтических мишеней.

Финансирование. Работа поддержана грантом РФФИ № 16-04-01662.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Боковой амиотрофический склероз. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1999; 99 (4): 60-64. [Zavalishin I.A., Zakharova M.N. Amyotrophic lateral sclerosis. Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 1999; 99 (4): 60-64. Russian]
2. Ingre C., Roos P.M., Piehl F., Kamel F., Fang F. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. Clin Epidemiol. 2015; 7: 181-193.
3. Lysogorskaia E.V., Abramychcheva N.Y., Zakharova M.N., Stepanova M.S., Moroz A.A., Rossokhin A.V. et al. Genetic studies of Russian patients with amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2016; 17 (1): 135-141.
4. Andersen P.M., Al-Chalabi A. Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know? Nat. Rev. Neurol. 2011; 7: 603-615.
5. Project MinE ALS Sequencing Consortium. Project MinE: study design and pilot analyses of a large-scale whole-genome sequencing study in amyotrophic lateral sclerosis. Eur J Hum Genet. 2018. doi: 10.1038/s41431-018-0177-4
6. Nicolas A., Kenna K.P., Renton A.E., Ticozzi N., Faghri F., Chia R. et al. Genome-wide Analyses Identify KIF5A as a Novel ALS Gene. Neuron. 2018; 97 (6): 1268-1283.
7. Ставровская А.В., Ямщикова Н.Г., Ольшанский А.С., Бабкин Г.А., Иллариошкин С.Н. Оценка эффектов новых пептидных соединений у экспериментальных животных с токсическими моделями болезни Альцгеймера. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2016; 10 (2): 33-41. [Stavrovskaya A.V., Yamshchikova N.G., Ol'shanskiy A.S., Babkin G.A., Illarioshkin S.N. Evaluation of the effects of new peptide compounds in experimental animals with a toxic model of Alzheimer's disease. Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii. 2016; 10 (2): 33-41. Russian]
8. Ставровская А.В., Воронков Д.Н., Ямщикова Н.Г., Ольшанский А.С., Худоевков Р.М., Хаспеков Л.Г., и др. Морфохимическая оценка результатов нейротрансплантации при экспериментальном паркинсонизме. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2015; 9 (2): 28-32. [Stavrovskaya A.V., Voronkov D.N., Yamshchikova N.G., Ol'shanskiy A.S., Khudoerkov R.M., Khaspekov L.G., Illarioshkin S.N. Morphochemical evaluation of neurotransplantation outcomes in experimental Parkinsonism. Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii. 2015; 9 (2): 28-32. Russian]
9. Bastow E.L., Gourlay C.W., Tuite M.F. Using yeast models to probe the molecular basis of amyotrophic lateral sclerosis. Biochem. Soc. Trans. 2011; 39 (5): 1482-1487
10. Oeda T., Shimohama S., Kitagawa N., Kohno R., Imura T., Shibasaki H. et al. Oxidative stress causes abnormal accumulation of familial amyotrophic lateral sclerosis-related mutant SOD1 in transgenic Caenorhabditis elegans. Hum. Mol. Genet. 2001; 10 (19): 2013-2023.
11. Wang J.W., Brent J.R., Tomlinson A., Shneider N.A., McCabe B.D. The ALS-associated proteins FUS and TDP-43 function together to affect Drosophila locomotion and life span. J. Clin. Invest. 2011; 121 (10): 4118-4126.
12. Coates J.R., Winger F.A. Canine degenerative myelopathy. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 2010; 40(5):929-950.
13. Uchida A., Sasaguri H., Kimura N., Tajiri M., Ohkubo T., Ono F., Sakaue F., Kanai K., Hirai T., Sano T., et al. Non-human primate model of amyotrophic lateral sclerosis with cytoplasmic mislocalization of TDP-43. Brain. 2012; 135(3):833-846.
14. Rosen D.R. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. Nature. 1993;364(6435):362.
15. Zhou H., Huang C., Chen H., Wang D., Landel C.P., Xia P.Y. et al. Transgenic rat model of neurodegeneration caused by mutation in the TDP gene. PLoS Genet. 2010; 6(3):e1000887.
16. Becker L.A., Huang B., Bieri G., Ma R., Knowles D.A., Jafar-Nejad P. et al. Therapeutic reduction of ataxin-2 extends lifespan and reduces pathology in TDP-43 mice. Nature. 2017;544(7650):367-371.
17. Pansarasa O., Bordoni M., Diamanti L., Sproviero D., Gagliardi S., Cereda C. SOD1 in Amyotrophic Lateral Sclerosis: "Ambivalent" Behavior Connected to the Disease. Int J Mol Sci. 2018;19(5). pii: E1345.
18. Исмаилов Ш.М., Барыкова Ю.А., Шмаров М.М., Тарантул В.З., Барсков И.В., Кучеряну В.Г. и др. Экспериментальный подход к генной терапии болезни двигательного нейрона с использованием генов гипоксия-индуцибельных факторов. Генетика. 2014; 50(5):591-600.
- [Ismaïlov S.M., Barskov I.V., Kucheryanu V.G., Brylev L.V., Zakharova M.N., Illarioshkin S.N. et al. Experimental approach to the gene therapy of motor neuron disease with the use of genes hypoxia-inducible factors. Russian Journal of Genetics. 2014; 50(5):518-527. Russian]
19. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors Cell. 2006; 126(4):663-676.
20. Wainger B.J., Kiskinis E., Mellin C., Wiskow O., Han S.S., Sandoe J et al Intrinsic membrane hyperexcitability of amyotrophic lateral sclerosis patient-derived motor neurons. Cell Rep. 2014; 7(1):1-11.
21. Wächter N., Storch A., Hermann A. Human TDP-43 and FUS selectively affect motor neuron maturation and survival in a murine cell model of ALS by non-cell-autonomous mechanisms. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2015;16(7-8):431-41.
22. Yuva-Aydemir Y., Almeida S., Gao F.B. Insights into C9ORF72-Related ALS/FTD from Drosophila and iPSC Models. Trends Neurosci. 2018:457-469.
23. Chen H., Qian K., Du Z., Cao J., Petersen A., Liu H., et al. Pathways disrupted in human ALS motor neurons identified through genetic correction of mutant SOD1. Cell Stem Cell. 2014; 14(6):796-809.
24. Валетдинова К.Р., Медведев С.П., Закиян С.М. Модельные системы болезней двигательных нейронов – платформа для изучения механизмов патогенеза и поиска терапевтических средств. Acta naturae. 2015; 7(1): 21-38. [Valetdinova K.R., Medvedev S.P., Zakiyan S.M. Model systems of motor neuron diseases - a platform for studying the mechanisms of pathogenesis and the search for therapeutic agents. Acta naturae. 2015; 7 (1): 21-38. Russian]
25. Vanoni C., Massari S., Losa M., Carrega P., Perego C., Conforti L. et al. Increased internalisation and degradation of GLT-1 glial glutamate transporter in a cell model for familial amyotrophic lateral sclerosis (ALS). J Cell Sci. 2004; 117 (Pt 22): 5417-26. – был 13
26. Wächter N., Storch A., Hermann A. Human TDP-43 and FUS selectively affect motor neuron maturation and survival in a murine cell model of ALS by non-cell-autonomous mechanisms. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2015;16(7-8):431-41.
27. Hall C.E., Yao Z., Choi M., Tyzack G.E., Serio A., Luisier R. et al. Progressive Motor Neuron Pathology and the Role of Astrocytes in a Human Stem Cell Model of VCP-Related ALS. Cell Rep. 2017; 19 (9): 1739-1749.
28. Gomes C., Keller S., Altevogt P., Costa J. Evidence for secretion of Cu,Zn superoxide dismutase via exosomes from a cell model

- of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett*. 2007; 428 (1): 43-46.
29. Gomes C., Palma A.S., Almeida R., Regalla M., McCluskey L.F., Trojanowski J.Q. et al. Establishment of a cell model of ALS disease: Golgi apparatus disruption occurs independently from apoptosis. *Biotechnol Lett*. 2008; 30 (4): 603-610.
 30. Farrawell N.E., Lambert-Smith I., Mitchell K., McKenna J., McAlary L., Ciryam P., et al. SOD1A4V aggregation alters ubiquitin homeostasis in a cell model of ALS. *J Cell Sci*. 2018; 131 (11). pii: jcs209122
 31. Navone F., Genevini P., Borgese N. Autophagy and Neurodegeneration: Insights from a Cultured Cell Model of ALS. *Cells*. 2015; 4 (3): 354-86.
 32. Кочергин И.А., Захарова М.Н. Роль аутофагии при нейродегенеративных заболеваниях. *Нейрохимия*. 2016; 33 (1): 12-24. [Kochergin I.A., Zakharova M.N. The role of autophagy in neurodegenerative diseases. *Neurochemical Journal*. 2016; 10 (1): 7-18. Russian]
 33. Кочергин И.А., Тухватулин А.П., Догуннов Д.Ю., Захарова М.Н. Активация аутофагии в периферических мононуклеарных клетках при боковом амиотрофическом склерозе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2016; 10 (4): 26-31. [Kochergin I.A., Tukhvatulin A.I., Logunov D.Yu., Zakharova M.N. Activation of autophagy in peripheral blood mononuclear cells in amyotrophic lateral sclerosis. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2016; 10 (4): 26-31. Russian]
 34. Честков И. В., Васильева Е.А., Иллариошкин С.Н., Лагарькова М.А., Киселев С.Л. Система для изучения бокового амиотрофического склероза на основе пациент-специфических индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. *Acta naturae*. 2014; 6 (1): 58-66.
 - [Chestkov I.V., Vasilieva E.A., Illarionishkin S.N., Lagarkova M.A., Kiselev S.L. A system for studying amyotrophic lateral sclerosis based on patient-specific induced pluripotent stem cells. *Acta naturae*. 2014; 6 (1): 58-66. Russian]
 35. Kramer N.J., Haney M.S., Morgens D.W., Jovičić A., Couthouis J., Li A., et al. CRISPR-Cas9 screens in human cells and primary neurons identify modifiers of C9ORF72 dipeptide-repeat-protein toxicity. *Nat Genet*. 2018; 50 (4): 603-612.
 36. Kruminis-Kaszkiel E., Juranek J., Maksymowicz W., Wojtkiewicz J. CRISPR/Cas9 Technology as an Emerging Tool for Targeting Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (3). pii: E906.
 37. Kiskinis E., Sandoe J., Williams L.A., Boulting G.L., Moccia R., Wainger B.J. et al. Pathways disrupted in human ALS motor neurons identified through genetic correction of mutant SOD1. *Cell Stem Cell*. 2014; 14 (6): 781-795.
 38. Ветчинова А.С., Симонова В.В., Новосадова Е.В., Мануйлова Е.С., Ненасшева В.В., Тарантул В.З. и др. Цитогенетический анализ результатов геномного редактирования на клеточной модели болезни Паркинсона. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018; 165 (3): 355-359. [Vetchinova A.S., Simonova V.V., Novosadova E.V., Manuilova E.S., Nenasheva V.V., Tarantul V.Z. et al. Cytogenetic analysis of the results of genomic editing on the cell model of Parkinson's disease. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018; 165 (3): 355-359. Russian]
 39. Akimoto M., Nakamura K. Writing Group on behalf of the Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Edaravone for treatment of early-stage ALS - Authors' reply. *Lancet Neurol*. 2017; 16 (10): 772.
 40. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02588677>
 41. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01492686>
 42. Petrov D., Mansfield C., Moussy A., Hermine O. ALS Clinical Trials Review: 20 Years of Failure. Are We Any Closer to Registering a New Treatment? *Front Aging Neurosci*. 2017;9:68.
 43. Завалишин И.А., Бочков Н.П., Суслина З.А., Захарова М. Н., Тарантул В.З., Народицкий Б.С. и др. Генная терапия бокового амиотрофического склероза. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2008; 145 (4): 467-470. [Zavalishin I.A., Bochkov N.P., Suslina Z.A., Zakharova M.N., Tarantul V.Z., Naroditsky B.S. et al. Gene therapy of amyotrophic lateral sclerosis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2008; 145 (4): 467-470. Russian]
 44. Мухамедьяров М.А., Ризванов А.А., Сафиуллов З.З. Анализ эффективности гено-клеточной терапии у трансгенных мышей с фенотипом бокового амиотрофического склероза. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2012; 4:130-134. [Mukhamedyarov M.A., Rizvanov A.A., Safiullov Z.Z. Analysis of the effectiveness of gene-cell therapy in transgenic mice with the phenotype of amyotrophic lateral sclerosis. *Cell technologies in biology and medicine*. 2012; 4: 130-134. Russian]

© ГАРЕЕВ И.Ф., БЕЙЛЕРЛИ О.А., 2018
УДК 577.2: 616.831

Гареев И.Ф., Бейлерли О.А.

РОЛЬ МИКРО-РНК В ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

Инсульт является одной из ведущих причин смерти и инвалидности во всем мире. Микро-РНК представляют собой эндогенно экспрессируемые молекулы РНК, которые функционируют как ингибиторы трансляции на матрице микро-РНК и играют ключевую роль в патофизиологических процессах, способствующих ишемическому поражению. В обзоре обсуждаются микро-РНК, которые регулируют различные факторы риска инсульта и их механизмы до заболевания, включая артериальную гипертензию, атеросклероз и диабет, а также микро-РНК в патогенезе ишемического инсульта, иксайтотоксичности, окислительного стресса, воспаления, апоптоза, ангиогенеза и нейрогенеза.

Ключевые слова: микро-РНК, инсульт, артериальная гипертензия, атеросклероз, диабет, иксайтотоксичность, окислительный стресс, воспаление, ангиогенез, нейрогенез.

Для цитирования: Гареев И.Ф., Бейлерли О.А. Роль микро-РНК в ишемическом инсульте. *Неврологический журнал* 2018; 23 (4): 166–175 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-4-166-175>.

Для корреспонденции: Гареев Ильгиз Фанилевич – аспирант кафедры медицинской реабилитации с курсами нейрохирургии и рефлексотерапии ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава здравоохранения Российской Федерации. Адрес: улица Достоевского, 132 корпус 1, Уфа, Республика Башкортостан, 450005. E-mail: ilgiz_gareev@mail.ru. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-4965-0835>

Gareev I.F., Beylerli O.A.

ROLE OF MICRORNA IN ISCHEMIC STROKE

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa, 450008, Russia

Abstract: Stroke is one of the leading causes of death and disability worldwide. The consequences of stroke are manifested by profound and persistent clinical symptoms, which, to a large extent, place a burden on both the patient and society. Current methods of treating ischemic stroke have been inadequate, in part because of the incomplete understanding of the cellular and molecular changes that occur with ischemic stroke. MicroRNAs are endogenously expressed RNA molecules that function as inhibitors of translation on the mRNA template and play a key role in the pathophysiological processes contributing to ischemic injury. Moreover, microRNAs can represent potential diagnostic and therapeutic tools in clinical practice, which again confirms the need for studying them. In this review, we will analyze microRNAs that are reported to regulate various stroke risk factors and their mechanisms before the disease, including hypertension, atherosclerosis and diabetes, and then microRNA analysis in the pathogenesis of ischemic stroke such as excitotoxicity, oxidative stress, inflammation, apoptosis, angiogenesis and neurogenesis.

Keywords: microRNA, stroke, arterial hypertension, atherosclerosis, diabetes, excitotoxicity, oxidative stress, inflammation, angiogenesis, neurogenesis

For citation: Gareev I.F., Beylerli O.A. Role of microRNA in ischemic stroke. *Nevrologicheskiy Zhurnal (Neurological Journal)* 2018; 23 (4): 166–175 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-4-166-175>.

For correspondence: Gareev Ilgiz Fanilevich – FSBEI HE BSMU MOH Russia, St. Lenin, 3, Rep. Bashkortostan, Ufa, Russia, 450008. E-mail: ilgiz_gareev@mail.ru

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

Received 14.06.18
Accepted 05.09.18

Введение

Ишемический инсульт – третья по частоте причина смертности, более шести миллионов людей умирают от инсульта в течение года во всем мире [1, 2]. Основу лечения ишемического инсульта составляет тромболитическая и симптоматическая терапия [3]. Непосредственные последствия ишемии включают в себя энергетическую недостаточность и иксайтотоксичность, после чего вскоре развиваются отек и нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [4]. Однако повреждение не ограничивается ишемической областью ядра, так как умирающие

нейроны высвобождают проапоптотические и провоспалительные факторы в соседнюю паренхиму головного мозга, пагубно воздействуют на нейроны в зоне полутени. Пенумбра может быть защищена своевременными и эффективными терапевтическими вмешательствами, которые могут ограничить степень инфаркта и улучшить функцию и структурную целостность клеток в зоне полутени. В дополнение к ишемии реперфузия также повреждает пост-ишемический мозг множественными механизмами, включая воспаление и окислительный стресс [5, 6]. Воспалительные процессы начинаются через

несколько часов после повреждения, когда резидентная микроглия и умирающие нейроны высвобождают провоспалительные молекулы и другие связанные с повреждением молекулярные структуры и, вместе с тем, эндотелиальные клетки экспрессируют молекулы адгезии, включая молекулу межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и молекулу адгезии сосудистых клеток 1 (VCAM-1) [6]. Эти изменения способствуют трансэндотелиальной миграции периферических иммунных клеток, включая макрофаги и нейтрофилы, в ишемическую область, которая потенцирует воспаление путем дальнейшего высвобождения провоспалительных молекул и активные формы кислорода (ROS). В то же время недостаток энергии приводит к разрушению ионных насосов, развитию сосудистого / клеточного отека и увеличению внутричерепного давления. Поврежденные или дисфункциональные митохондрии также высвобождают ROS, которые опосредуют перекисное окисление липидов, повреждение нуклеиновой кислоты и ингибирование фермента. Все эти факторы усугубляют вторичное повреждение головного мозга после инсульта. Воспаление и окислительный стресс являются не единственными событиями, которые способствуют клеточному и молекулярному постишемическому повреждению, но они представляют собой два перспективных направления для лечения и профилактики вторичного повреждения головного мозга после инсульта [7]. Инсульт приводит к острой фазе повреждения клеток, за которой следует хроническая фаза ограниченной пластичности и регенерации. Обе эти фазы также предоставляют возможности для терапевтического вмешательства путем потенцирования выживаемости и восстановления нейронов.

Микро-РНК представляют собой небольшие некодирующие молекулы РНК длиной приблизительно 22 нуклеотида, которые функционируют в качестве посттранскрипционных регуляторов экспрессии генов в клетках млекопитающих, микро-РНК работают через парное сопряжение с комплементарными последовательностями в молекулах мессенджеров РНК (мРНК), обычно приводя к подавлению активности гена через трансляционную репрессию. Микро-РНК задействованы в большинстве фундаментальных биологических процессов, таких как контроль клеточного цикла, клеточный метаболизм, апоптоз и иммунный ответ.

МикроРНК и факторы риска ишемического инсульта

Как известно, основными факторами риска инсульта являются такие заболевания, как артериальная гипертензия, атеросклероз и сахарный диабет [9–11]. Микро-РНК модулируют все эти факторы риска инсульта [12].

Микро-РНК и артериальная гипертензия.

Показано, что в аорте спонтанно гипертензивных крыс (SHR) уровни miR-155 отрицательно коррелируют с артериальным давлением [13]. Сообщалось

также, что уровни miR-155 были ниже в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с гипертонической болезнью первой стадии [14]. Кроме того, наблюдали, что эндотелиальный оксид азота (NO) – синтаза и рецептор 1-го типа ангиотензина II (AT1R) являются мишенями miR-155, что указывает на его роль в вазорелаксации и ренин-ангиотензиновой системе [15]. Таким образом, miR-155, по-видимому, является важной микроРНК, которая может модулировать инсульт, контролируя артериальное давление. Было также показано, что несколько других микроРНК, включая miR-125a / b-5p, miR-22 и miR-487b, контролируют артериальное давление. MiR-125a / b-5p нацеливает эндотелин-1 (мощный вазоконстриктор) в сосудистые эндотелиальные клетки, а miR-22 нацеливает хромогранин А, что увеличивает катестатин, который, в свою очередь, регулирует артериальное давление [16, 17]. В поддержку роли miR-22 исследование показало, что когда крыс SHR обрабатывали антагомиром-22, наблюдалось снижение артериального давления [18]. Кроме того, было обнаружено, что miR-487b активируется в аорте крыс Спрег-Дули (Sprague-Dawley) с гипертензией, вызванной ангиотензином II, и связывается с подавлением субстрата антиапоптотического инсулинового рецептора 1 (IGF-I), что приводит к повреждению аортальных адвентициальных фибробластов [19]. Кроме того, секвенирование на основе нанострукции микроРНК идентифицировало 24 микроРНК, экспрессируемые дифференциально в стволе головного мозга между гипертензивным SHR и нормотензивными крысами Вистар-Киото (Wistar-Kyoto), а глубокое секвенирование выявило 30 микроРНК, активированных в микрососудистых эндотелиальных клетках человека, которые, как полагали, имели предполагаемую роль в артериальной гипертензии [20, 21].

МикроРНК и диабет

Повышенный уровень глюкозы в крови способствует развитию эндотелиальной дисфункции путем воздействия на развитие атеросклеротической бляшки, которая может вызвать стеноз сосудов головного мозга [22]. Недавнее исследование показало, что у пациентов с диабетом 2-го типа, перенесших инсульт, наблюдалась значительная подавление miR-223 и повышение активности miR-144 [23]. В тромбоцитах пациентов с диабетом наблюдалось уменьшение miR-223 и miR-146a после инсульта [24]. Сообщалось, что у крыс с индуцированным стрептозотоцином диабетом, подвергнутых временной фокальной ишемии, введение стромальных клеток костного мозга (BMSCs) было более нейропротекторным, чем у BMSCs от недиабетических крыс. Показано, что это связано с уменьшением уровней miR-145, приводящим к разрыву его мишеней АТФ-связывающего кассетного транспортера 1 (ABCA1) и инсулиноподобного фактора роста 1 у диабетических крыс [25]. Гипергликемия может также влиять на микро-РНК мозга в отсутствие ишемического инсульта. Например, было показано, что let-7a участвует в метабо-

лизме глюкозы, подавляя апоптозную сигнальную регуляторную киназу 1 (ASK-1) в микроглии [26, 27]. В другом исследовании было выявлено снижение регуляции miR-200a / b и miR-466a / d-3p в нервных стволовых клетках, индуцированных стрептозотоцином диабетических мышей [28].

Микро-РНК, участвующие в атеросклерозе

Атеросклероз – прогрессирующее заболевание, которое требует десятилетия до появления первых симптомов. Отличительной чертой заболевания является образование атеросклеротической бляшки, которая начинается как жировые полосы, локализация липидов и иммунных клеток в интиме [29]. Такие состояния, как гипертония и гиперхолестеринемия, являются факторами риска атеросклероза, поскольку они индуцируют активацию эндотелиальных клеток для экспрессии молекул адгезии клеток-1 (VCAM-1), которые помогают локализовать иммунные клетки, такие как моноциты и макрофаги, на участках инфильтрации [30]. Моноциты будут фагоцитировать окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП), присутствующие в жировой полосе, с образованием пеннистых клеток, которые образуют некротическую сердцевину атеросклеротической бляшки [29]. Когда пеннистые клетки погибают, протромботические окисленные липиды будут высвобождаться в некротическую сердцевину [31]. Прогрессирование атеросклеротической бляшки включает в себя многочисленные процессы, такие как быстрая пролиферация гладкомышечных клеток (SMCs), воспаление и ремоделирование внеклеточного матрикса (ECM) [29].

Подавление некоторых микро-РНК, таких как miR-320a (нацеливание на коэффициент отклика сыворотки (SRF), необходимый для сигнализации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)), miR-143/145 (нацеливание на ген АТФ-связывающего кассетного транспортера A1 (ABCA1)) и miR-92a (нацеливание на подобный Kgrrr1-фактор транскрипции, который модулирует гены стрессового напряжения), в итоге защищает кровеносные сосуды при атеросклерозе [32]. MiR-181a подавляется в моноцитах пациентов с ожирением, и лечение предшественником miR-181a ослабляет окисленное воспаление, связанное с ЛПНП, в дендритных клетках, полученных из костного мозга, путем нацеливания на c-Fos [33, 34]. Кроме того, miR-155 был вовлечен в воспалительную прогрессию, связанную с атерогенезом, и было показано, что он является атерозащитным путем нацеливания на провоспалительный транскрипционный фактор ETS1 и ангиотензин II рецептор 1 типа (AT1r) в эндотелиальных клетках человека [35]. Также снижение miR-155 у гиперлипидемических мышей показало увеличение атеросклеротической прогрессии, возможно, путем нацеливания на рецептор колонии-стимулирующего фактора 1 (CFS) или MAP-киназы [36]. Было показано, что макрофаг-специфический miR-155 снижает уровень Fas-ассоциированного белка, а также факторы воспаления, такие как фактор некроза опухоли-альфа (TNF α), путем нацели-

вания на кальций-регулируемый термостабильный белок 1 (CARHSP1) [37, 38]. Кроме того, ядерный фактор карра В (NF- κ B), который является мишенью miR-155, контролирует транскрипцию miR-155 в контуре обратной связи [39]. В макрофагах человека, окисленная стимуляция ЛПНП увеличила уровни miR-155, а ингибирование miR-155 приводило к усиленному поглощению липидов и общей воспалительной нагрузке [40]. Напротив, в нескольких исследованиях также участвовали miR-155 в продвижении атеросклеротической прогрессии путем снижения активности противовоспалительных факторов, белка 1 HMG, В-клеточной лимфомы-6 белка (Bcl-6 protein) и супрессора передачи сигналов цитокинов 1 (SOCS1) [41].

Было показано, что в культурах эндотелиальных клеток человека кластер miR-221/222 нацеливается на многие связанные с воспалением контролирующие молекулы, включая фактор транскрипции ETS1, активирующий пероксисомный пролифератор, активированный рецептор гамма, коактиватор 1 альфа (PGC-1 α), адипонектиновый рецептор 1, и преобразователь сигналов и активатор транскрипции 5A и, следовательно, может помочь контролировать атерогенез и miR-221/222 – кластерные мишени, кинезин-подобный белок 1,2 (Kip1, Kip2) и c-kit, которые способствуют пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток [42, 43]. Клинически уровни miR-221/222 уменьшаются при более поздних поражениях, так что полная потеря связана с разрывом бляшек, а доклиническое исследование кальцификации сосудов у грызунов показало, что повышенная регуляция miR-221/222 может усугубить аортальную кальцификацию [44]. Сумма этих исследований указывает на потенциально сложную клеточную роль микроРНК в развитии атеросклероза.

Роль микроРНК в повреждении головного мозга

Церебральная ишемия индуцирует сложный патофизиологический каскад, который включает в себя широкий спектр aberrантных клеточных процессов. В ишемической фазе снижение кровоснабжения быстро приводит к разрушению ионных градиентов, эксайтотоксичности и гибели нейронов. Во время фазы реперфузии, возвращение кислорода способствует окислительному стрессу, восстановление кровоснабжения приводит к факторам, которые способствуют воспалению и отеку, тем самым еще более увеличивая уязвимость пораженной ткани к нейродегенерации [45]. Показано, что уровни экспрессии сотен микро-РНК изменяются после кратковременной фокальной ишемии после 30 минут и до 7 дней реперфузии [46]. В этом разделе будут обсуждаться предполагаемые механизмы, с участием микро-РНК в патофизиологии инсульта.

МикроРНК и ишемическая эксайтотоксичность

Во время ишемии чрезмерное высвобождение глутамата и сопутствующая недостаточность глутаматных транспортеров приводят к гиперактива-

ции глутаматных рецепторов и гибели нейронов [47]. Было показано, что в гиппокампе сверхэкспрессия miR-223 снижает уровни субъединицы 2B (NR2B) рецептора глутамата 2 (GluR2) и N-метил-D-аспартата (NMDA) и предотвращает гибель нейронов после временной глобальной ишемии [48]. Было показано также, что уровни циркулирующих miR-223 были увеличены после инсульта у грызунов и были положительно связаны с уменьшением тяжести и объема инфаркта у людей после ишемического инсульта [49, 50]. Аналогично, экзосомальные miR-223 у пациентов с ишемическим инсультом были значительно повышены по сравнению с контрольной группой и положительно коррелировали с оценками NIHSS (The National Institutes of Health Stroke Scale). Экзосомальная экспрессия miR-223 у пациентов с инсультом с плохими исходами была выше, чем у пациентов с хорошими исходами [51]. Увеличенный экзосомальный miR-223 был связан с ишемическим инсультом, его тяжелой формой и краткосрочными исходами [51]. В то время как miR-223, по-видимому, предотвращает индуцированную ишемией иксайтотоксичность, miR-125b участвует в усугублении иксайтотоксичности за счет увеличения субъединиц NMDA-рецептора NR2A [52]. Как *in vitro*, так и *in vivo* исследования показывают, что увеличенная регуляция NR2A способствует NMDA-опосредованной гибели кортикальных нейронов [53].

Для предотвращения иксайтотоксичности требуется быстрое удаление глутамата из синаптической щели, и это опосредуется переносчиками глутамата, такими как астроцитарный транспортер глутамата 1 (GLT-1) [54]. Корреляция между увеличенными miR-107 и пониженными уровнями GLT-1 была продемонстрирована после церебральной ишемии [55]. В нейрональных клетках, подвергнутых гипоксии, блокирование miR-107 предотвращало подавление GLT-1, и тем самым накопление глутамата и апоптоз [55].

МикроРНК и окислительный стресс

Дисбаланс между производством свободных радикалов и антиоксидантной активностью приводит к окислительному стрессу, который является основным патологическим механизмом вторичного повреждения головного мозга после церебральной ишемии [56]. Известно, что как ишемия, так и реперфузия способствуют образованию ROS, которые включают супероксидный анион, перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал, синглетный кислород и пероксинитрит [57]. Повышенные уровни ROS повреждают нейроны, способствуя митохондриальной дисфункции, активации кальпаина, воспалительной сигнализации и апоптозу, которые определяют объем инфаркта и возможность функционального восстановления после церебральной ишемии [58]. Появившиеся данные показывают, что микро-РНК играют важную роль в регулировании баланса между окислителями и антиоксидантами после церебральной ишемии. Показано, что избыточная экспрессия

miR-424, miR-23a-3p и miR-99a ослабляет окислительный стресс и, следовательно, может защитить мозг после ишемического инсульта [59,60]. Применение антагомира-424 у мышей с инсультом уменьшало объем инфаркта и увеличивало экспрессию фактора транскрипции фактора ядерного фактора-2 эритроидного происхождения (NRF2), который, как известно, является противовоспалительным / антиоксидантным и нейропротективным [59]. Обработка антагомиром-424 также усиливала экспрессию митохондриальной супероксиддисмутазы и уменьшала уровни ROS. Было показано, что защитное действие miR-424 против нейронного окислительного стресса *in vitro* ослабляется снижением NRF2 или ингибированием супероксиддисмутазы, что подтверждает антиоксидантный механизм действия miR-424 [59].

Показано, что экспрессия miR-210 индуцируется после стимуляции блуждающего нерва (VNS), которая защищает мозг от церебральной ишемии / реперфузионной травмы, регулируя клеточный “редокс-статус” [61, 62]. Специфический механизм, с помощью которого miR-210 опосредует защиту от окислительного стресса, еще не выяснен, miR-210, как было показано ранее, нацеливается на многие мРНК, которые кодируют белки, участвующие в митохондриальной функции, метаболизме и выживании клеток и, следовательно, может иметь плеiotропный нейропротекторный эффект после ишемии [63].

МикроРНК и воспаление

Воспаление после церебральной ишемии представляет собой сложный патологический процесс, начиная с активации микроглиальных клеток, инфильтрации циркулирующих лейкоцитов (таких как нейтрофилы, лимфоциты и макрофаги) и высвобождения провоспалительных медиаторов с помощью ишемических и иммунных клеток [64]. Микроглиальные клетки являются врожденными иммунными макрофагами ЦНС, и они активируются после инсульта. Активированная микроглия и воспалительные факторы, такие как фактор некроза опухоли α (TNF- α), способствуют прогрессированию нейродегенеративных нарушений [65]. Выделение цитокинов приводит к постишемическому воспалению и усугубляет первичное повреждение головного мозга. Они включают IL-1 β , IL-6, С-реактивный белок (CRP) и TNF- α , а также другие потенциальные цитотоксические молекулы, включая NO, ROS и простаноиды [66,67]. В дополнение к цитокинам, которые экспрессируются в резидентных клетках мозга, существуют цитокины, которые продуцируются и секретируются из Т-лимфоцитов, мононуклеарных фагоцитов, НК-клеток и полиморфно- ядерных лейкоцитов, участвующие в ишемическом воспалении [68].

При церебральной ишемии экспрессия ряда провоспалительных генов индуцируется образованием ROS. Эти гены включают ядерный фактор-кВ (NF-кВ), фактор регулятора интерферона 1, индуцируемый гипоксией фактор 1 (HIF 1) и STAT3. Следовательно, эти факторы регулируют цитокины

и экспрессию молекул адгезии, таких как молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), Р-селектин и Е-селектин. Эти молекулы (САМ) способствуют адгезии лейкоцитов к микрососудистому эндотелию в церебральной ишемической области [69]. NF-κB является гетеромерным транскрипционным фактором, участвующим в активации провоспалительных генов, таких как TNF-α, ICAM-1, COX-2, iNOS и IL-6 [70, 71].

САМ повышаются в первые дни ишемического инсульта и ответственны за миграцию лейкоцитов через ГЭБ [72]. Во время ишемии нейтрофилы, которые нацеливаются на ишемическую ткань, продуцируют металлопротеиназы (ММР) для проникновения через ГЭБ. Две основные группы ММР включают ММР-9 и ММР-2, и они несут ответственность за нарушение ГЭБ и геморрагическую трансформацию после ишемического инсульта [73].

Ряд микро-РНК нацелены на несколько генов, которые участвуют в постишемическом воспалении [74]. Исследования показали, что miR-424 оказывает защитное действие против ишемических повреждений с помощью механизмов, которые ингибируют активацию микроглии [75]. MiR-let-7c-5p оказывают защитное действие против нейровоспаления при церебральной ишемии путем ингибирования активации микроглии и трансляционной репрессии каспазы 3 [76]. Увеличение экспрессии miR-124 может способствовать «успокоению» микроглии и деактивации макрофагов с помощью пути C / EBP-α-RU.1. Ишемический воспалительный процесс может приводить к активации Toll-подобных рецепторов (TLR). TLR могут активировать NF-κB, который индуцирует экспрессию провоспалительных генов, цитокинов и молекул адгезии [77]. Было идентифицировано тринадцать TLR, а сигнализация TLR4 способствует постишемическим воспалительным травмам [78]. В ответ на гипоксию чувствительность TLR4 повышается на поверхности клеток микроглии [79]. Установлено, что miR-181c отрицательно регулирует экспрессию TLR4 через его 3'-UTR. Кроме того, miR-181c подавляет активацию NF-κB и ее провоспалительные продукты, включая TNF-, IL-1β и iNOS [80]. В ишемической церебральной ткани miR-155 индуцирует экспрессию TNF- и IL-1β посредством регуляции TLR4 и подавляет экспрессию медиаторов воспаления, таких как супрессор передачи сигналов цитокинов 1 (SOCS1) и гена первичной реакции миелоидной дифференцировки 88 (MyD88) [81]. В микроглии, макрофагах и моноцитах экспрессия miR-155 была активирована в ответ на провоспалительные стимулы, такие как IFN-γ и TNF-α [82]. Было показано, что miR-181c может непосредственно регулировать посттранскрипционное продуцирование TNF-α в микроглии. Таким образом, miR-181c уменьшает высвобождение TNF-α из микроглиальных клеток и уменьшает апоптоз нейронов [83]. MiR-181a обладает противовоспалительным эффектом посредством прямой регуляции IL1-α в моноцитах и линиях макрофагов. Было обнаружено, что miR-146a подавляет экспрессию IL-1β и IL-6, которые являют-

ся провоспалительными цитокинами. Это открытие указывает на важную роль miR-146a в воспалении, связанном с неврологическими расстройствами [84]. Кроме того, в микроглии и макрофагах miR-106a и miR-124 приводят к увеличению IL-10 и TGF-β соответственно [85]. Другие результаты показывают, что сывороточные miR-124, miR-9 и miR-219 были снижены при остром ишемическом инсульте и, таким образом, облегчался нейровоспалительный ответ и гибель нейронных клеток [86].

МикроРНК, нарушение ГЭБ и отек

Отек мозга увеличивает внутричерепное давление и уменьшает доступ к кровоснабжению в мозговых тканях. Отек, вызванный инсультом, может быть вазогенным, когда повреждение ГЭБ приводит к внеклеточному накоплению жидкости, или цитотоксическим из-за накопления жидкости внутри клетки [87]. На физиологическом уровне отек мозга связан с различными факторами, такими как эндотелиальная дисфункция, металлопротеиназы (ММР) и аквапорины (АQP). Было показано, что несколько микро-РНК участвуют в индуцированном инсультом отеке головного мозга через прямые или косвенные механизмы [88]. Эндотелиальные клетки обогащены различными микро-РНК, которые, как считается, контролируют функцию ГЭБ в нормальных и патологических состояниях [89]. Было показано, что в крысиной модели с окклюзией средней мозговой артерии (СМА) повышенная активность miR-150 приводит к проницаемости ГЭБ, а сверхэкспрессия miR-150 в микрососудистых эндотелиальных клетках уменьшает выраженность клаудин-5 – основного белка с плотным соединением, что приводит к увеличению эндотелиальной проницаемости и гибели клеток после лишения кислород-глюкозы (OGD) [90]. Эти эффекты были отмечены снижением ангиопэтин-рецептора Tie-2 (мишень miR-150), а применение антагониста miR-150 предотвращало нарушение ГЭБ и уменьшало постинсультную дегенерацию, возможно, регулируя выживаемость эндотелия [90].

Инсульт, как известно, индуцирует ММР, что приводит к увеличению проницаемости ГЭБ. В частности, было обнаружено, что ММР-9, которая является основной изоформой, и способствует повреждению ГЭБ, индуцируется в астроцитах, микроглии, нейронах и эндотелиальных клетках после церебральной ишемии [91]. Было показано, что в модели крысы с обширным инфарктом уровни miR-21 и ММР-9 значительно увеличиваются в течение 24-часового периода в гиппокампе, а подавление miR-21 приводит к снижению регуляции ММР-9 [92]. Связь между miR-21 и ММР-9 не является однозначно известной, но может быть косвенным эффектом ориентации на контроллер восходящего потока ММР-9 на miR-21.

Аквапорины представляют собой семейство белков, которые модулируют транспортировку жидкости через плазматические мембраны и играют решающую роль в поддержании как внутриклеточного, так и внеклеточного гомеостаза воды [93]. На сегодняшний день идентифицировано, по крайней мере,

13 подтипов AQP, а AQP1, AQP4 и AQP9 наиболее распространены в центральной нервной системе, где имеет AQP4 самые высокие уровни [94]. Высокая концентрация AQP4 отмечена в ножках астроцитов, образующих ГЭБ, они считаются ключевыми регуляторами и играющую основную роль в вазогенном отеке после фокальной ишемии [95].

Было показано, что MiR-130a является транскрипционным репрессором AQP4 M1, кодирующим изоформу AQP4, которая имеет наибольшую водопроницаемость [93]. Следовательно, подавление miR-130a активированного транскрипта AQP4 M1 и его белка, приведет к уменьшению объема инфаркта [93]. Интересно, что AQP4 является мишенью miR-29b, а избыточная экспрессия miR-29b в мышечной модели фокальной ишемии приводит к уменьшению экспрессии AQP4, уменьшению нарушения ГЭБ, сокращению отеков и уменьшению размера инфаркта [96]. Эти исследования показывают, что микроРНК контролируют пространственную или временную экспрессию AQP и, следовательно, отек, вызванный инсультом.

Микро-РНК и гибель нейронов

В последнее время было показано, что несколько микро-РНК нацеливают трансляцию белков как внутренних, так и внешних апоптотических путей и, таким образом, изменяют исход после инсульта. Важно отметить, что многие микро-РНК, как известно, нацелены на антиапоптотический белок Bcl-2. Например, кластер miR-15 активируется после фокальной ишемии с мишенью Bcl-2, и, таким образом, ингибирование miR-15 увеличивает уровни белка Bcl-2 и, таким образом, защищает как эндотелиальные, так и нейронные клетки, что приводит к уменьшению размера инфаркта и уменьшению сосудистых нарушений после фокальной ишемии [97]. MiR-497 также нацелены на Bcl-2 и применение антагомира-497 увеличивают уровни Bcl-2, сопровождающиеся уменьшением объема инфаркта [98]. Показано, что после глобальной церебральной ишемии подавление miR-181a увеличивает уровни Bcl-2 и снижает потерю нейронов CA1 в гиппокампе [99]. Кроме того, уменьшение miR-181a в первичных культурах астроцитов приводило к увеличению уровней белка Bcl-2 и миелоидных клеток лейкоемии-1 (Mcl-1) и уменьшению дисфункции митохондрий и апоптозу в ответ на лишения глюкозы [100]. Было показано, что miR-29b подавляет множество групп семейства Bcl-2, включая Bcl-2, Mcl-1 и Bcl-w (Bcl2L2) [101]. Экспрессия miR-29b достоверно повышалась в мозге крысы после временной фокальной ишемии, а также способствовала гибели кортикальных нейронов в культурах клеток [101]. Сверхэкспрессия Bcl-w спасла клетки нейронов от «смерти», вызванной miR-29b, что указывает на то, что miR-29b может способствовать нейронной «смерти», подавляя Bcl-w и, следовательно, последующий апоптоз.

Несмотря на то что большинство идентифицированных микро-РНК до сих пор нацелены на собственный апоптотический путь, исследования *in vitro*

показали, что miR-21, miR-25, miR-181c регулируют передачу сигналов TNF во внешнем апоптотическом пути. В культивируемых кортикальных нейронах сверхэкспрессия miR-21 уменьшала экспрессию Fas-лиганда и предотвращала апоптоз после лишения кислород-глюкозы [102]. В микроглиальных культурах лишение поступления кислород-глюкозы увеличивает экспрессию TNF- α , одновременно подавляя экспрессию miR-181c [103]. Было показано, что miR-181c подавляет TNF- α и частично предотвращает апоптоз нейронов [103].

Роль Микро-РНК в нейрогенезе

Регенерация нейронов после инсульта происходит путем увеличения пролиферации клеток в субвентрикулярной зоне, миграции стволовых клеток в поврежденную часть мозга и дифференциации новых нейронов, аналогичных поврежденным клеткам. Известно, что miR-17-92 и miR-124 регулируют нейрогенез во время развития. Кластер miR-17-92 активируется в нервных клетках-предшественников после фокальной ишемии у взрослых мышей, и сверхэкспрессия miR-17-92 увеличивала пролиферацию как в культивируемых клетках-предшественниках, так и в субвентрикулярной зоне после ишемии [104]. MiR-124 является важнейшим регулятором развивающегося мозга, а также структурируется в зрелых нейронах взрослого мозга [105]. Было показано, что фокальная ишемия уменьшает экспрессию miR-124 в клетках предшественников нейронов субвентрикулярной зоны, а трансфекция miR-124 уменьшает индуцированную ишемией пролиферацию, подавляя мембранный белок Jagged-1 (JAG1), которая модулирует Notch [106]. Сигнальный путь Notch поддерживает нишу нервных стволовых клеток субвентрикулярной зоны [107], и требуется для индукции нейрогенеза после инсульта [108]. Как miR-210, так и Notch активировались в нервной ткани после ишемии, и было видно, что избыточная экспрессия miR-210 значительно увеличивает экспрессию Notch [109]. Было также показано, что сверхэкспрессия miR-210 устойчиво способствует нейрогенезу во взрослом мозге [110]. Недавние исследования показали, что сверхэкспрессия miR-210 увеличивает пролиферацию нейронных предшественников [111].

Роль МикроРНК в ангиогенезе

Недавние исследования показали участие нескольких микро-РНК в ангиогенезе вследствие ишемического инсульта, что имеет решающее значение для восстановления кровоснабжения ишемизированных областей, способствующих восстановлению после инсульта [112]. Молекулярные механизмы, которые лежат в основе ангиогенеза в посттравматических состояниях, связаны со сложным процессом, регулируемым ангиогенными факторами, такими как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), нетрины, фактор роста фибробластов-2 (FGF-2) и фактор роста тромбоцитов (PDGF), которые способствуют стимуляции развития эндотелия, сосудов и пролиферацию и миграцию перicytes [113, 114].

Показано, что множественные индуцированные гипоксией микро-РНК модулируют постинсультный ангиогенез посредством регулирования VEGF. Было показано, что miR-107, после инсульта через фактор индуцируемый гипоксией 1-альфа (HIF-1A), способствует ангиогенезу [115,116]. Дальнейшие исследования показали, что miR-107 усиливает ангиогенез, индуцируя экспрессию эндогенного VEGF, подавляя Dicer-1 [117]. Было также показано, что увеличенная экспрессия miR-107 способствует ангиогенезу в полутени, а обработка антагомиром-107 уменьшает плотность капилляров в полутени и увеличивает объем инфаркта после фокальной ишемии [117].

Некоторые микроРНК участвуют в ангиогенезе, не связанном с VEGF. Например, сверхэкспрессия miR-124 инициировала нейрососудистые изменения, которые приводили к ангиогенезу через 8 нед после проведения окклюзии СМА, потенциально через USp14-зависимую деградацию фактора транскрипции RE1-глушителя (REST) [118]. Ингибирование miR-155 уменьшало размер инфаркта, поддерживало микрососудистую целостность, сохраняло капиллярные плотные соединения и улучшало кровоток в полутени после окклюзии СМА путем нацеливания на ГТФ-связывающий белок RHEB, который стабилизирует zonula occludens-1 (ZO-1) и плотные соединения [119]. Было упомянуто выше, что miR-145 участвует в регуляции метаболизма глюкозы в крови, что также играет важную роль в крысах МСАО с диабетом. Исследование *in vitro* показало, что мезенхимальные стволовые клетки, полученные из костного мозга (BMSC), взятые у крыс с диабетом 1-го типа (DM-BMSC), увеличивали образование капилляров и аксональный прирост в культивируемых первичных кортикальных нейронах, а также уменьшали избыточную экспрессию miR-145. Таким образом, подавление miR-145 может оказывать полезные эффекты в восстановлении нервной ткани и функции DM-BMSCs у крыс МСАО с диабетом 1-го типа [120].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. There is nothing to disclose here.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mendis S., Davis S., Norrving B. Organizational update: the world health organization global status report on noncommunicable diseases 2014; one more landmark step in the combat against stroke and vascular disease. *Stroke*. 2015; 46: e121-122. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008097.
- Zhang R., Zhang Z., Chopp M. Function of neural stem cells in ischemic brain repair processes. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016; 36: 2034-2043. doi: 10.1177/0271678X16674487.
- de la Pena I.C., Yoo A., Tajiri N., Acosta S.A., Ji X., Kaneko Y., Borlongan C.V. Granulocyte colonystimulating factor attenuates delayed tPA-induced hemorrhagic transformation in ischemic stroke rats by enhancing angiogenesis and vasculogenesis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015; 35: 338-346. doi: 10.1038/jcbfm.2014.208.
- Yemisci M., Caban S., Gursoy-Ozdemir Y., Lule S., Novoa-Carballeda R., Riguera R. et.al. Systemically administered brain-targeted nanoparticles transport peptides across the blood-brain barrier and provide neuroprotection. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015; 35: 469-475. doi: 10.1038/jcbfm.2014.220.
- Arumugam T.V., Manzanero S., Furtado M., Biggins P.J., Hsieh Y.H., Gelderblom M. et.al. An atypical role for the myeloid receptor Mincle in central nervous system injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016; 27. doi: 10.1177/0271678X16661201.
- Chen Y.J., Nguyen H.M., Maezawa I., Grossinger E.M., Garing A.L., Kohler R. et.al. The potassium channel KCa3.1 constitutes a pharmacological target for neuroinflammation associated with ischemia/reperfusion stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016; 36: 2146-2161. doi: 10.1177/0271678X15611434
- Nakka V.P., Prakash-babu P., Vemuganti R.. Crosstalk Between Endoplasmic Reticulum Stress, Oxidative Stress, and Autophagy: Potential Therapeutic Targets for Acute CNS Injuries. *Mol Neurobiol*. 2016; 53: 532-544. doi: 10.1007/s12035-014-9029-6. doi: 10.1177/0271678X15606723
- Ostergaard L., Engedal T.S., Moreton F., Hansen M.B., Wardlaw J.M., Dalkara T. Cerebral small vessel disease: Capillary pathways to stroke and cognitive decline. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016; 36: 302-325. doi: 10.1177/0271678X15606723.
- Hasan Z.N., Hussein M.Q., Haji G.F. Hypertension as a risk factor: is it different in ischemic stroke and acute myocardial infarction comparative cross-sectional study? *Int J Hypertens*. 2011; 701029. doi: 10.4061/2011/701029.
- Kim Y.D., Cha M.J., Kim J., Lee D.H., Lee H.S., Nam C.M. et.al. Long-term mortality in patients with coexisting potential causes of ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2015; 10: 541- 546. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.661074.
- Dave K.R., Tamariz J., Desai K.M., Brand F.J., Liu A., Saul I. Recurrent hypoglycemia exacerbates cerebral ischemic damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Stroke*. 2011; 42:1404-1411. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.594937.
- Feinberg M.W., Moore K.J. MicroRNA Regulation of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016; 118: 703-720. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306300.
- Xu C.C., Han W.Q., Xiao B., Li N.N., Zhu D.L., Gao P.J. Differential expression of microRNAs in the aorta of spontaneously hypertensive rats. 2008; 60: 553-560.
- Ceolotto G., Papparella I., Bortoluzzi A., Strapazzon G., Ragazzo F., Bratti P. Interplay between miR-155, AT1R A1166C polymorphism, and AT1R expression in young untreated hypertensives. *Am J Hypertens*. 2011; 24: 241-246. doi: 10.1038/ajh.2010.211.
- Sun H.X., Zeng D.Y., Li R.T., Pang R.P., Yang H., Hu Y.L. Essential role of microRNA-155 in regulating endothelium-dependent vasorelaxation by targeting endothelial nitric oxide synthase. *Hypertension*. 2012; 60:1407-1414. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197301.
- Li D., Yang P., Xiong Q., Song X., Yang X., Liu L. MicroRNA-125a/b-5p inhibits endothelin-1 expression in vascular endothelial cells. *J Hypertens*. 2010; 28: 1646-1654. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833a4922.
- Friese R.S., Altshuler A.E., Zhang K., Miramontes-Gonzalez J.P., Hightower C.M., Jirout M.L. MicroRNA-22 and promoter motif polymorphisms at the Chga locus in genetic hypertension: functional and therapeutic implications for gene expression and the pathogenesis of hypertension. *Human molecular genetics*. 2013; 22: 3624-3640. doi: 10.1093/hmg/ddt213
- Zhu X.Y., Li P., Yang Y.B., Liu M.L. Xuezhikang, extract of red yeast rice, improved abnormal hemorheology, suppressed caveolin-1 and increased eNOS expression in atherosclerotic rats. *PLoS One*. 2013; 8: e62731. doi: 10.1371/journal.pone.0062731.
- Nossent A.Y., Eskildsen T.V., Andersen L.B., Bie P., Bronnum H., Schneider M. The 14q32 microRNA-487b targets the anti-apoptotic insulin receptor substrate 1 in hypertension-induced remodeling of the aorta. *Ann Surg*. 2013; 258: 743-751; discussion 752-743. doi: 10.1097/SLA.0b013e3282a6aac0.
- De Cicco D., Zhu H., Brureau A., Schwaber J.S., Vadigepalli R. MicroRNA network changes in the brain stem underlie the devel-

- opment of hypertension. *Physiol Genomics*. 2015; 47:388-399. doi: 10.1007/s10827-015-0584-2.
21. Kriegel A.J., Baker M.A., Liu Y., Liu P., Cowley A.J., Liang M. Endogenous microRNAs in human microvascular endothelial cells regulate mRNAs encoded by hypertension-related genes. *Hypertension*. 2015; 66: 793-799. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05645.
22. Air E.L., Kissela B.M. Diabetes, the metabolic syndrome, and ischemic stroke: epidemiology and possible mechanisms. *Diabetes Care*. 2007; 30: 3131-40. doi: 10.2337/dc06-1537
23. Yang S., Zhao J., Chen Y., Lei M. Biomarkers Associated with Ischemic Stroke in Diabetes Mellitus Patients. *Cardiovasc Toxicol*. 2016; 16: 213-222. doi: 10.1007/s12012-015-9329-8.
24. Duan X., Ji B., Wang X., Liu J., Zheng Z., Long C. Expression of microRNA-1 and microRNA-21 in different protocols of ischemic conditioning in an isolated rat heart model. *Cardiology*. 2012; 122: 36-43. doi: 10.1159/000338149.
25. Cui C., Ye X., Chopp M., Venkat P., Zacharek A., Yan T. et al. MiR-145 Regulates Diabetes-Bone Marrow Stromal Cell-Induced Neurorestorative Effects in Diabetes Stroke Rats. *Stem Cells Transl Med*. 2016; 5: 1656-1667. doi: 10.5966/sctm.2015-0349
26. Perez L.M., Bernal A., San MN, Lorenzo M, Fernandez-Veledo S, Galvez BG. Metabolic rescue of obese adipose-derived stem cells by Lin28/Let7 pathway. *Diabetes*. 2013; 62: 2368-2379.
27. Song J., Lee J.E. ASK1 modulates the expression of microRNA Let7A in microglia under high glucose in vitro condition. *Front Cell Neurosci*. 2015; 9: 198. doi: 10.3389/fncel.2015.00198.
28. Shyamasundar S., Jadhav S.P., Bay B.H., Tay S.S., Kumar S.D., Rangasamy D. et al. Analysis of epigenetic factors in mouse embryonic neural stem cells exposed to hyperglycemia. *PLoS One*. 2013; 8: e65945. doi: 10.1371/journal.pone.0065945.
29. Hansson G.K., Robertson A.K., Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2006; 1: 297-329. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.039. doi: 10.1146/annurev.pathol.1.110304.100100.
30. Cybulsky M.I., Gimbrone M.A. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherosclerosis. *Science*. 1991; 251: 788-791.
31. Siess W. Platelet interaction with bioactive lipids formed by mild oxidation of low-density lipoprotein. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2006; 35: 292-304. doi: 10.1159/000093222.
32. Chen C., Wang Y., Yang S., Li H., Zhao G., Wang F. et al. MiR-320a contributes to atherogenesis by augmenting multiple risk factors and down-regulating SRF. *J Cell Mol Med*. 2015; 19: 970-985. doi: 10.1111/jcmm.12483.
33. Hulsmans M., Sinnaeve P., Van der Schueren B., Mathieu C., Janssens S., Holvoet P. Decreased miR-181a expression in monocytes of obese patients is associated with the occurrence of metabolic syndrome and coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: E1213-1218. doi: 10.1210/jc.2012-1008.
34. Wu C., Gong Y., Yuan J., Zhang W., Zhao G., Li H. et al. MicroRNA-181a represses ox-LDL-stimulated inflammatory response in dendritic cell by targeting c-Fos. *J Lipid Res*. 2012; 53: 2355-2363. doi: 10.1194/jlr.M028878.
35. Zhu N., Zhang D., Chen S., Liu X., Lin L., Huang X. et al. Endothelial enriched microRNAs regulate angiotensin II-induced endothelial inflammation and migration. *Atherosclerosis*. 2011; 215: 286-293. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.024.
36. Wei Y., Zhu M., Corbalan-Campos J., Heyll K., Weber C., Schober A. Regulation of Csf1r and Bcl6 in macrophages mediates the stage-specific effects of microRNA-155 on atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35: 796-803. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304723.
37. Zhu G.F., Yang L.X., Guo R.W., Liu H., Shi Y.K., Wang H. MiR-155 inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis of RAW264.7 cells. *Mol Cell Biochem*. 2013; 382: 253-261.
38. Li X., Kong D., Chen H., Liu S., Hu H., Wu T. et al. MiR-155 acts as an anti-inflammatory factor in atherosclerosis-associated foam cell formation by repressing calcium-regulated heat stable protein 1. *Sci Rep*. 2016; 6: 21789. doi: 10.1038/srep21789.
39. Wu X.Y., Fan W.D., Fang R., Wu G.F. Regulation of microRNA-155 in endothelial inflammation by targeting nuclear factor (NF)-kappaB P65. *J Cell Biochem*. 2014; 115: 1928-1936. doi: 10.1002/jcb.24864.
40. Huang R.S., Hu G.Q., Lin B., Lin Z.Y., Sun C.C. MicroRNA-155 silencing enhances inflammatory response and lipid uptake in oxidized low-density lipoprotein-stimulated human THP-1 macrophages. *J Investig Med*. 2010; 58: 961-967. doi: 10.231/JIM.0b013e3181ff46d7.
41. Yang Y., Yang L., Liang X., Zhu G. MicroRNA-155 Promotes Atherosclerosis Inflammation via Targeting SOCS1. *Cell Physiol Biochem*. 2015; 36: 1371-1381.
42. Xue Y., Wei Z., Ding H., Wang Q, Zhou Z., Zheng S et al. MicroRNA-19b/221/222 induces endothelial cell dysfunction via suppression of PGC-1alpha in the progression of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015; 241: 671-681. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307123.
43. Liu X., Cheng Y., Yang J., Xu L., Zhang C. Cell-specific effects of miR-221/222 in vessels: molecular mechanism and therapeutic application. *J Mol Cell Cardio*. 2012; 152: 245-255. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.11.008.
44. Mackenzie N.C., Staines K.A., Zhu D., Genever P., Macrae V.E. MiRNA-221 and miRNA-222 synergistically function to promote vascular calcification. *Cell Biochem Funct*. 2014; 32: 209-216. doi: 10.1002/cbf.3005.
45. White B.C., Sullivan J.M., DeGracia D.J., O'Neil B.J., Neumar R.W., Grossman L.I. et al. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury. *J Neurol Sci*. 2000; 179: 1-33.
46. Liu F.J., Lim K.Y., Kaur P., Sepramaniam S., Armugam A., Wong P.T. et al. MicroRNAs Involved in Regulating Spontaneous Recovery in Embolic Stroke Model. *PLoS One*. 2013; 8: e66393.
47. Castillo J., Loza M.I., Mirelman D., Brea J., Blanco M., Sobrino T. et al. A novel mechanism of neuroprotection: Blood glutamate grabber. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016; 36: 292-301.
48. Harraz M.M., Eacker S.M., Wang X., Dawson T.M., Dawson V.L. MicroRNA-223 is neuroprotective by targeting glutamate receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012; 109: 18962-18967. doi: 10.1073/pnas.1121288109.
49. Dharap A., Bowen K., Place R., Li L.C., Vemuganti R. Transient focal ischemia induces extensive temporal changes in rat cerebral microRNAome. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009; 29: 675-687. doi: 10.1038/jcbfm.2008.
50. Wang Y., Zhang Y., Huang J., Chen X., Gu X., Wang Y. Increase of circulating miR-223 and insulin-like growth factor-1 is associated with the pathogenesis of acute ischemic stroke in patients. *BMC Neuro*. 2014; 14: 77. doi: 10.1186/1471-2377-14-77.
51. Chen Y., Song Y., Huang J., Qu M., Zhang Y., Geng J. et al. Increased Circulating Exosomal miRNA-223 Is Associated with Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol*. 2017; 8: 57. doi: 10.3389/fneur.2017.00057
52. Edbauer D., Neilson J.R., Foster K.A., Wang C.F., Seeburg D.P., Batterton MN et al. Regulation of synaptic structure and function by FMRP-associated microRNAs miR-125b and miR-132. *Neuron*. 2010; 65: 373-384. doi: 10.1016/j.neuron.2010.01.005.
53. von Engelhardt J., Coserea I., Pawlak V., Fuchs E.C., Kohr G., Seeburg P.H. et al. Excitotoxicity in vitro by NR2A- and NR2B-containing NMDA receptors. *Neuropharmacology*. 2007; 53: 10-17. doi: 10.1016/j.neuropharm.2007.04.015.
54. Yeh T.H., Hwang H.M., Chen J.J., Wu T., Li A.H., Wang H.L. Glutamate transporter function of rat hippocampal astrocytes is impaired following the global ischemia. *Neurobiol Dis*. 2005; 18: 476-483. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0211-07.2007.
55. Yang Z.B., Zhang Z., Li T.B., Lou Z., Li S.Y., Yang H. et al. Up-regulation of brain-enriched miR-107 promotes excitatory neurotoxicity through down-regulation of glutamate transporter-1 expression following ischaemic stroke. *Clin Sci (Lond)*. 2014; 127: 679-689. doi: 10.1042/CS20140084.
56. Guldiken B., Demir M., Guldiken S., Turgut N., Turgut B., Tugrul

- A. Oxidative stress and total antioxidant capacity in diabetic and nondiabetic acute ischemic stroke patients. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009; 15: 695-700. doi: 10.1177/1076029608323087.
57. Jung J.E., Karatas H., Liu Y., Yalcin A., Montaner J., Lo E.H., van Leyen K. STAT-dependent upregulation of 12/15-lipoxygenase contributes to neuronal injury after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015; 35: 2043-2051. doi: 10.1038/jcbfm.2015.169.
58. Chen S.D., Yang D.I., Lin T.K., Shaw F.Z., Liou C.W., Chuang Y.C. Roles of oxidative stress, apoptosis, PGC-1 α and mitochondrial biogenesis in cerebral ischemia. *Int J Mol Sci.* 2011; 12: 7199-7215. doi: 10.3390/ijms12107199.
59. Liu Y., Zhang J., Han R., Liu H., Sun D., Liu X. Downregulation of serum brain specific microRNA is associated with inflammation and infarct volume in acute ischemic stroke. *J Clin Neurosci.* 2015; 22: 291-295. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.05.042>.
60. Tao Z., Zhao H., Wang R., Liu P., Yan F., Zhang C. et al. Neuroprotective effect of microRNA-99a against focal cerebral ischemia-reperfusion injury in mice. *J Neurol Sci.* 2015; 355: 113-119. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007482.
61. Jiang Y., Li L., Tan X., Liu B., Zhang Y., Li C. MiR-210 mediates vagus nerve stimulation-induced antioxidant stress and anti-apoptosis reactions following cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. *J Neurochem.* 2015; 134: 173-181. doi: 10.1111/jnc.13097.
62. Jiang Y., Li L., Liu B., Zhang Y., Chen Q., Li C. Vagus nerve stimulation attenuates cerebral ischemia and reperfusion injury via endogenous cholinergic pathway in rat. *PLoS One.* 2014; 9:e102342. doi: 10.1371/journal.pone.0102342.
63. Chan S.Y., Loscalzo J. MicroRNA-210: a unique and pleiotropic hypoxamir. *Cell Cycle.* 2010; 9: 1072-1083. doi: 10.4161/cc.9.6.11006.
64. Wu D., Cerutti C., Lopez-Ramirez M.A., Pryce G., King-Robson J., Simpson J.E. et al. Brain endothelial miR-146a negatively modulates T-cell adhesion through repressing multiple targets to inhibit NF-kappa B activation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015; 35: 412-423. doi: 10.1038/jcbfm.2014.207. doi: 10.1038/jcbfm.2014.207.
65. Mrak R.E., Griffin W.S. Glia and their cytokines in progression of neurodegeneration. *Neurobiol Aging.* 2005; 26:349-354. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.05.010.
66. Jin R., Yang G., Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J Leukoc Biol.* 2010; 87:779-789. doi: 10.1189/jlb.1109766.
67. Luna J.M., Moon Y.P., Liu K.M., Spitalnik S., Paik M.C., Cheung K. et al. High-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6-dominant inflammation and ischemic stroke risk: the Northern Manhattan study. *Stroke.* 2014; 45: 979-987. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002289.
68. Ferrarese C., Mascarucci P., Zoia C., Cavarretta R., Frigo M., Begni B. et al. Increased cytokine release from peripheral blood cells after acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1999; 19:1004-1009. doi: 10.1097/00004647-199909000-00008.
69. Yilmaz G., Granger D.N. Cell adhesion molecules and ischemic stroke. *Neurol Res.* 2008; 30:783-793. doi: 10.1179/174313208X341085.
70. Han H.S., Yenari M.A. Cellular targets of brain inflammation in stroke. *Curr Opin Investig Drugs.* 2003; 4:522-529.
71. Baeuerle P.A., Henkel T. Function and activation of NF-kappa b in the immune system. *Annu Rev Immunol.* 1994; 12:141-179. doi: 10.1146/annurev.iy.12.040194.001041
72. Zhang R., Chopp M., Zhang Z., Jiang N., Powers C. The expression of P- and E-selectins in three models of middle cerebral artery occlusion. *Brain Res.* 1998; 785: 207-214.
73. Jin R., Yang G., Li G. Molecular insights and therapeutic targets for blood-brain barrier disruption in ischemic stroke: critical role of matrix metalloproteinases and tissue-type plasminogen activator. *Neurobiol Dis.* 2010; 38:376-385. doi: 10.1016/j.nbd.2010.03.008.
74. Tan J.R., Koo Y.X., Kaur P., Liu F., Armugam A., Wong P.H. et al. MicroRNAs in stroke pathogenesis. *Curr Mol Med.* 2011;11:76-92.
75. Zhao H., Wang J., Gao L., Wang R., Liu X., Gao Z. et al. MiR-NA-424 protects against permanent focal cerebral ischemia injury in mice involving suppressing microglia activation. *Stroke.* 2013;44:1706-1713. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007482.
76. Ni J., Wang X., Chen S., Liu H., Wang Y., Xu X. et al. MicroRNA let-7c-5p protects against cerebral ischemia injury via mechanisms involving the inhibition of microglia activation. *Brain Behav Immun.* 2015; 49:75-85. doi: 10.1016/j.bbi.2015.04.014.
77. Akira S. TLR signaling. In: *From Innate Immunity to Immunological Memory.* Berlin, Heidelberg: Springer. 2006;1-16. doi: <https://doi.org/10.1007/3-540-32636-7>.
78. Zador Z., Stiver S., Wang V., Manley G.T. Role of aquaporin-4 in cerebral edema and stroke. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 190: 159-70. doi: 10.1007/978-3-540-79885-9_7.
79. Yao L., Kan E.M., Lu J., Hao A., Dheen S.T., Kaur C. et al. Toll-like receptor 4 mediates microglial activation and production of inflammatory mediators in neonatal rat brain following hypoxia: role of TLR4 in hypoxic microglia. *J Neuroinflammation.* 2013; 10:23. doi: 10.1186/1742-2094-10-23.
80. Zhang L., Li Y.J., Wu X.Y., Hong Z., Wei W.S. MicroRNA-181c negatively regulates the inflammatory response in oxygen-glucose-deprived microglia by targeting Toll-like receptor 4. *J Neurochem.* 2015; 132:713-723. doi: 10.14336/AD.2016.0320.
81. Wen Y., Zhang X., Dong L., Zhao J., Zhang C., Zhu C. Acetylbri-tannilactone modulates microRNA-155-mediated inflammatory response in ischemic cerebral tissues. *Mol Med.* 2015; 21:197-209. doi: 10.2119/molmed.2014.00199.
82. Cardoso A.L., Guedes J.R., Pereira de Almeida L., Pedrosa de Lima M.C. MiR-155 modulates microglia-mediated immune response by down-regulating SOCS-1 and promoting cytokine and nitric oxide production. *Immunology.* 2012; 135:73-88. doi: 10.1038/emmm.2015.21.
83. Zhang L., Dong L.Y., Li Y.J., Hong Z., Wei W.S. The microRNA miR-181c controls microglia-mediated neuronal apoptosis by suppressing tumor necrosis factor. *J Neuroinflammation.* 2012; 9:211. doi: 10.1186/1742-2094-9-211.
84. Iyer A., Zurolo E., Prabowo A., Fluiter K., Spliet W.G., van Rijen P.C. et al. MicroRNA-146a: a key regulator of astrocyte-mediated inflammatory response. *PLoS One.* 2012; 7:e44789.
85. Jessica Chen M., Sepramaniam S., Armugam A. et al. Water and ion channels: crucial in the initiation and progression of apoptosis in central nervous system? *Curr Neuropharmacol.* 2008; 6: 102-16. doi: 10.2174/157015908784533879.
86. Liu Y., Zhang J., Han R., Liu H., Sun D., Liu X. Downregulation of serum brain specific microRNA is associated with inflammation and infarct volume in acute ischemic stroke. *J Clin Neurosci.* 2015; 22:291-295. doi: 10.5853/jos.2016.01368.
87. Michinaga S., Koyama Y. Pathogenesis of brain edema and investigation into anti-edema drugs. *Int J Mol Sci.* 2015; 16: 9949-9975. doi: 10.3390/ijms16059949.
88. Bukeirat M., Sarkar S.N., Hu H., Quintana D.D., Simpkins J.W., Ren X. MiR-34a regulates blood-brain barrier permeability and mitochondrial function by targeting cytochrome c. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016; 36: 387-392. doi: 10.1177/0271678X15606147.
89. Suarez Y., Sessa W.C. MicroRNAs as novel regulators of angiogenesis. *Circ Res.* 2009; 104: 442-454. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.191270.
90. Fang Z., He Q.W., Li Q., Chen X.L., Baral S., Jin H.J. et al. MicroRNA-150 regulates blood-brain barrier permeability via Tie-2 after permanent middle cerebral artery occlusion in rats. *FASEB J.* 2016; 30: 2097-2107. doi: 10.1096/fj.201500126.
91. Lee S.R., Tsuji K., Lee S.R., Lo E.H. Role of matrix metalloproteinases in delayed neuronal damage after transient global cerebral ischemia. *J Neurosci.* 2004; 24: 671-678. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4243-03.2004>.
92. Deng X., Zhong Y., Gu L., Shen W., Guo J. MiR-21 involve in ERK-mediated upregulation of MMP9 in the rat hippocampus following cerebral ischemia. *Brain Res Bull.* 2013; 94: 56-62. doi: 10.1016/j.brainresbull.2013.02.007.

93. Sepramaniam S., Ying L.K., Armugam A., Wintour E.M., Jeyaseelan K. MicroRNA-130a represses transcriptional activity of aquaporin 4 M1 promoter. *J Biol Chem.* 2012; 287: 12006-12015. doi: 10.1074/jbc.M111.280701.
94. Papadopoulos M.C., Verkman A.S. Aquaporin water channels in the nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 2013; 14: 265-277. doi: 10.1038/nrn3468.
95. Chu H., Huang C., Ding H., Dong J., Gao Z., Yang X. et al. Aquaporin-4 and Cerebrovascular Diseases. *Int J Mol Sci.* 2016; 17. doi: 10.3390/ijms17081249.
96. Wang Y., Huang J., Ma Y., Tang G., Liu Y., Chen X. et al. MicroRNA-29b is a therapeutic target in cerebral ischemia associated with aquaporin 4. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015; 35: 1977-1984. doi: 10.1038/jcbfm.2015.156.
97. Shi H., Sun B.L., Zhang J., Lu S., Zhang P., Wang H. et al. MiR-15b suppression of Bcl-2 contributes to cerebral ischemic injury and is reversed by sevoflurane preconditioning. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2013; 12: 381-391.
98. Yin K.J., Deng Z., Huang H., Hamblin M., Xie C., Zhang J. et al. MiR-497 regulates neuronal death in mouse brain after transient focal cerebral ischemia. *Neurobiol Dis.* 2010; 38: 17-26. doi: 10.1016/j.nbd.2009.12.021.
99. Moon J.M., Xu L., Giffard R.G. Inhibition of microRNA-181 reduces forebrain ischemia-induced neuronal loss. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013; 33: 1976-1982. doi: 10.1038/jcbfm.2013.157.
100. Ouyang Y.B., Lu Y., Yue S., Giffard R.G. MiR-181 targets multiple Bcl-2 family members and influences apoptosis and mitochondrial function in astrocytes. *Mitochondrion.* 2012; 12: 213-219. doi: 10.1016/j.mito.2011.09.001.
101. Shi G., Liu Y., Liu T., Yan W., Liu X., Wang Y. et al. Upregulated miR-29b promotes neuronal cell death by inhibiting Bcl2L2 after ischemic brain injury. *Exp Brain Res.* 2012; 216: 225-230.
102. Buller B., Liu X., Wang X., Zhang R.L., Zhang L., Hozeska-Solgot A. MicroRNA-21 protects neurons from ischemic death. *FEBS J.* 2010; 277: 4299-4307. doi: 10.1111/j.1742-4658.2010.07818.x.
103. Zhang L., Dong L.Y., Li Y.J., Hong Z., Wei W.S. The microRNA miR-181c controls microgliamediated neuronal apoptosis by suppressing tumor necrosis factor. *J Neuroinflammation.* 2012; 9: 211. doi: 10.1186/1742-2094-9-211.
104. Liu X.S., Chopp M., Wang X.L., Zhang L., Hozeska-Solgot A., Tang T. et al. MicroRNA-17-92 cluster mediates the proliferation and survival of neural progenitor cells after stroke. *J Biol Chem.* 2013; 288: 12478-12488. doi: 10.1074/jbc.M112.449025.
105. Delaloy C., Liu L., Lee J.A., Su H., Shen F., Yang G.Y. MicroRNA-9 coordinates proliferation and migration of human embryonic stem cell-derived neural progenitors. *Cell Stem Cell.* 2010; 6: 323-335. doi: 10.1016/j.stem.2010.02.015.
106. Liu X.S., Chopp M., Zhang R.L., Tao T., Wang X.L., Kassis H. MicroRNA profiling in subventricular zone after stroke: MiR-124a regulates proliferation of neural progenitor cells through Notch signaling pathway. *PLoS One.* 2011; 6: e23461.
107. Androutsellis-Theotokis A., Leker R.R., Soldner F., Hoeppner D.J., Ravin R., Poser S.W. et al. Notch signalling regulates stem cell numbers in vitro and in vivo. *Nature.* 2006; 442: 823-826. doi: 10.1038/nature04940.
108. Wang, X., Mao, X., Xie, L., Greenberg, D.A., Jin, K., 2009b. Involvement of Notch1 signaling in neurogenesis in the subventricular zone of normal and ischemic rat brain in vivo. *J Cereb Blood Flow Metab.* 29, 1644-1654. doi: 10.1038/jcbfm.2009.83.
109. Lou Y.L., Guo F., Liu F., Gao F.L., Zhang P.Q., Niu X. et al. MiR-210 activates notch signaling pathway in angiogenesis induced by cerebral ischemia. *Mol Cell Biochem.* 2012; 370: 45-51. doi: 10.1007/s11010-012-1396-6.
110. Zeng L., He X., Wang Y., Tang Y., Zheng C., Cai H. MicroRNA-210 overexpression induces angiogenesis and neurogenesis in the normal adult mouse brain. *Gene Ther.* 2014; 21: 37-43. doi: 10.1038/gt.2013.55.
111. Zeng L.L., He X.S., Liu J.R., Zheng C.B., Wang Y.T., Yang G.Y. Lentivirus-Mediated Overexpression of MicroRNA-210 Improves Long-Term Outcomes after Focal Cerebral Ischemia in Mice. *CNS Neurosci Ther.* 2016; 22: 961-969. doi: 10.1111/cns.12589.
112. Liu J., Wang Y., Akamatsu Y., Lee C.C., Stetler R.A., Lawton M.T. et al. Vascular remodeling after ischemic stroke: mechanisms and therapeutic potentials. *Prog Neurobiol.* 2014; 115: 138-156. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.11.004.
113. Moranco A., Ma F., Barcelo V., Giralt D., Montaner J., Rosell A. Impaired vascular remodeling after endothelial progenitor cell transplantation in MMP9-deficient mice suffering cortical cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015; 35: 1547-1551. doi: 10.1038/jcbfm.2015.180.
114. Yin K.J., Hamblin M., Chen Y.E. Angiogenesis-regulating microRNAs and Ischemic Stroke. *Curr Vasc Pharmacol.* 2015; 13: 352-365.
115. Chen P.S., Su J.L., Cha S.T., Tarn W.Y., Wang M.Y., Hsu H.C. et al. MiR-107 promotes tumor progression by targeting the let-7 microRNA in mice and humans. *J Clin Invest.* 2011; 121: 3442-3455.
116. Chen Z., Lai T.C., Jan Y.H., Lin F.M., Wang W.C., Xiao H. et al. Hypoxia-responsive miRNAs target argonaute 1 to promote angiogenesis. *J Clin Invest.* 2013; 123: 1057-1067. doi: 10.1172/JCI65344.
117. Li Y., Mao L., Gao Y., Baral S., Zhou Y., Hu B. MicroRNA-107 contributes to post-stroke angiogenesis by targeting Dicer-1. *Sci Rep.* 2015; 5: 13316. doi: 10.1038/srep13316.
118. Doeppner T.R., Doebring M., Bretschneider E., Zechariah A., Kaltwasser B., Muller B. et al. MicroRNA-124 protects against focal cerebral ischemia via mechanisms involving Usp14-dependent REST degradation. *Acta Neuropathol.* 2013; 126: 251-265. doi: 10.1007/s00401-013-1142-5.
119. Caballero-Garrido E., Pena-Philippides J.C., Lordkipanidze T., Bragin D., Yang Y., Erhardt E.B. et al. In vivo Inhibition of miR-155 Promotes Recovery after Experimental Mouse Stroke. *J Neurosci.* 2015; 35: 12446-12464. doi: 10.3389/fnecel.2017.00201.
120. Cui C., Ye X., Chopp M., Venkat P., Zacharek A., Yan T. et al. MiR-145 Regulates Diabetes-Bone Marrow Stromal Cell-Induced Neurorestorative Effects in Diabetes Stroke Rats. *Stem Cells Transl Med.* 2016; 5: 1656-1667. doi: 10.5966/sctm.2015-0349

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ

© НОДЕЛЬ М.Р., 2018
УДК 616.68

Нодель М.Р.^{1, 2}

ТРЕВОГА ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета, Научно-исследовательский отдел неврологии научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва, 119021, Россия

² Российский научно-клинический геронтологический центр, Москва, Россия

Тревога является характерным проявлением болезни Паркинсона (БП), значимость которого часто недооценивается. Целью исследования являлось уточнение клинических особенностей личностной тревоги (ЛТ) у пациентов с БП, оценка ее связей с длительностью БП, показателями тяжести двигательных и нервно-психических нарушений.

Материал и методы. В исследование включены 114 (58 женщин и 56 мужчин) больных с диагнозом БП без деменции. Средний возраст пациентов – $63,64 \pm 0,3$ года; длительность БП – $6,6 \pm 3,2$ года, стадия по Hoehn-Yahr – $2,6 \pm 0,4$. Использовались: УШОБП, шкала оценки тяжести двигательных флуктуаций и дискинезий, опросник тревоги Спилбергера, опросник депрессии Бека, шкала утомляемости при БП, шкала сонливости Эпуорта, шкала оценки когнитивных функций при БП; тест на оценку внимания Струпа; шкала оценки апатии при БП Лилли, опросник качества жизни при БП. У 88 больных проводилась коррекция дофаминергической терапии. Оценка динамики на фоне терапии осуществлялась в среднем через 4 недели приема препаратов в подобранной дозе, оптимальной для коррекции двигательных нарушений.

Результаты. У 77 (67%) пациентов выявлена высокая личностная тревога (ЛТ), высокая ситуационная тревога (СТ) обнаружена у 11 (9%) больных. Выявлена большая тяжесть ЛТ у женщин, а также у пациентов со смешанной формой по сравнению с больными с ригидно-дрожательной формой БП. У 12 (10%) пациентов повышенная тревожность проявилась за 1–10 лет до начала двигательных симптомов.

Пациенты с более высокой степенью ЛТ отличались большей выраженностью СТ, тяжестью БП, туловищной гипокинезии и постуральной неустойчивости по УШОБП ($p < 0,05$), нарушений сна, когнитивной дисфункции (памяти, внимания), утомляемости ($p < 0,05$). Коморбидность ЛТ и депрессии отмечалась у 75% больных с повышенной ЛТ. У пациентов с высокой степенью ЛТ отмечены более значимые изменения показателей качества жизни. Статистически значимой динамики со стороны показателей тревоги на фоне дофаминергической терапии не выявлено.

Заключение. Повышенная ЛТ является частым и клинически значимым проявлением БП. Больные с высокой ЛТ отличаются большей степенью тяжести двигательных нарушений, а также и других НПИ- депрессии, нарушений сна, когнитивной дисфункции, утомляемости. Коррекция двигательных нарушений на фоне изменений дофаминергической терапии не приводит к уменьшению ЛТ, что обосновывает необходимость дополнительной противотревожной лекарственной и нелекарственной терапии.

Ключевые слова: тревога, депрессия, нарушения сна, когнитивные нарушения, болезнь Паркинсона.

Для цитирования: Нодель М.Р. Тревога при болезни Паркинсона. Неврологический журнал 2018; 23 (4): 176–183 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-4-176-183>.

Для корреспонденции: Нодель Марина Романовна – д.м.н, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, ведущий научный сотрудник ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет); e-mail: nodell_m@yahoo.com; 119021 Москва, ул.Россолимо, 11.

Нодель М.Р.^{1, 2}

ANXIETY IN PARKINSONS DISEASE

¹Department of nervous diseases and neurosurgery of medical faculty, Research Department of neurology of Biomedicine science and technology Park Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University).

²Russian scientific and clinical gerontology center

Anxiety is a typical manifestation of Parkinson's disease (PD), the importance of which is often underestimated. The aim of the study was to clarify the clinical features of personal anxiety (LT) in patients with PD, to assess its relationship with the duration of PD, indicators of the severity of motor and neuropsychiatric disorders.

Material and methods. The study included 114 (58 women and 56 men) patients diagnosed with PD without dementia. Mean age of patients – 63.64 ± 0.3 years; duration of PD – 6.6 ± 3.2 years, stage of Hoehn-Yahr – 2.6 ± 0.4 . Used: UPDRS, rating scale of the severity of motor fluctuations and dyskinesias, State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Depression Inventory (BDI), Parkinson Fatigue Scale PFS-16, Excessive Sleep Scale, Scales for Outcomes of Parkinsons disease-Cognition-SCOPA-Cog, Stroop Test, Lilli Apathy Rating Scale-LARS, Parkinsons Disease Quality Life -PDQ-39. The correction of dopaminergic ther-

apy was carried out in 88 patients. Evaluation of dynamics on the background of therapy was carried out in an average of 4 weeks of taking drugs in a selected dose, optimal for the correction of motor disorders.

Results. 77 (67%) patients had high trait anxiety (TA), high state anxiety (SA) was found in 11 (9%) patients. A greater severity of TA was revealed in women, as well as in patients with mixed form in comparison with patients with rigid-tremor PD. In 12 (10%) patients, increased anxiety manifested itself 1–10 years before the onset of motor symptoms.

Patients with a higher degree of TA were characterized by greater severity of SA, severity of PD, body hypokinesia and postural instability in UPDRS ($p < 0.05$), sleep disorders, cognitive dysfunction (memory, attention), fatigue ($p < 0.05$). Comorbidity of TA and depression was observed in 75% of patients with elevated PT. Patients with a high degree of TA showed more significant changes in quality of life. There was no statistically significant dynamics on the part of indicators of anxiety on the background of dopaminergic therapy.

Conclusion. Increased TA is a frequent and clinically significant manifestation of PD. Patients with high TA are characterized by a greater degree of severity of motor disorders, as well as depression, sleep disorders, cognitive dysfunction, fatigue. Correction of motor symptoms by the dopaminergic therapy does not lead to a decrease in PT, which justifies the need for additional anti-anxiety drug and non-drug therapy.

Key words: anxiety, depression, sleep disorders, cognitive dysfunction, Parkinson Disease.

For citation: Nodel M.R. Anxiety in Parkinsons Disease. *Neurologicheskii Zhurnal (Neurological Journal)* 2018; 23 (4): 176–183 (Russian). DOI 10.18821/1560-9545-2018-23-4-176-183.

For correspondence: Nodel Marina Romanovna, MD, Professor of the Department of nervous diseases and neurosurgery of the medical faculty, a leading researcher, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). E-mail: nodel_m@yahoo.com; 119021 Moscow, Rossolimo str., 11.

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 27.11.17
Accepted 05.04.18

Тревога является характерным проявлением болезни Паркинсона (БП), значимость которого часто недооценивается. Между тем, по данным исследований качества жизни больных, тревога является одним из ведущих факторов его снижения [1, 2]. По нашим данным, тревога, наряду с депрессией, утомляемостью и нарушениями сна, в большей степени определяет снижение качества жизни на начальных и развернутых стадиях БП, чем двигательные нарушения [3].

Наиболее частыми ее проявлениями у пациентов с БП являются тревожные мысли, ощущение «напряженности и невозможности расслабиться», «чувство беспокойства». Она может проявляться также генерализованным тревожным расстройством (ГТР), паническими атаками и фобиями (агорафобия, социальная фобия). Симптомами панических атак при БП могут быть усиление или появление дрожания подбородка и конечностей, тахикардия, учащенное дыхание, повышенное потоотделение, ощущение слабости, страха смерти. Социальные фобии часто ассоциированы со страхом потери контроля над движениями во время социальных контактов [4].

Показатели встречаемости тревоги у пациентов с БП составляют в среднем 50%, что примерно в 1,5 раза выше, чем в общей популяции [5]. ГТР по данным разных авторов наблюдается в 3–40% случаев, панические атаки у 4–13% пациентов с БП, агорафобия – в 2–16%, социальная фобия – в 8–13% [4, 5]. Однако примерно в четверти случаев тревожное расстройство не соответствует классификации форм тревоги DSM-IV [4, 6], а у 12–20% больных отмечается сочетание разных форм тревожного расстройства [5, 6]. Частота сочетания тревоги с депрессией составляет 14–76% [7, 8].

Экспериментальные, нейропатологические и ней-

ровизуализационные исследования свидетельствуют о значимой роли в патофизиологии тревоги при БП мультисистемных нейротрансмиттерных нарушений – прежде всего, дофаминергической, норадренергической, серотонинергической, ГАМК-ергической дисфункции в стриатуме, структурах лимбической системы, таламусе [9, 10], а также психологической реакцией на заболевание.

Следует учитывать «перекрываемость» симптомов тревоги и ряда проявлений БП. Так, ГТР включает симптомы, характерные для клинической картины заболевания – чувство мышечного напряжения, утомляемость, нарушения внимания, расстройства сна. У пациентов с БП отмечено нарастание двигательных нарушений при психоэмоциональном напряжении, и, наоборот, усиление тревоги в ответ на усугубление двигательной дезадаптации [11].

Зависимость тревоги от длительности и тяжести двигательных симптомов БП по данным литературы довольно противоречива. Имеются сообщения, свидетельствующие как о наличии связи тревоги со стадией БП, суммарной оценкой двигательных функций [4, 12], так и об ее отсутствии [13]. Обсуждается ассоциация тревоги с постуральной неустойчивостью и нарушениями ходьбы, феноменом «застывания» [4, 13]. Для БП характерно сочетание тревоги с двигательными флюктуациями в периодах «выключения» [14, 15].

Противоречивость данных может быть обусловлена неоднородностью методологических подходов к диагностике тревоги. Оценка частоты и характера тревоги при БП в ряде исследований основана на критериях DSM-IV [6]. Наряду с этим показано, что у 25% больных БП тревожные расстройства не соответствуют этим критериям, для чего был предложен термин «неспецифичные тревожные расстрой-

ства» [4]. Отмечено, что с учетом вариативности тревожных расстройств при БП критерии DSM-IV не являются оптимальными [16]. С помощью шкалы тревоги Ч.Д. Спилберга оценивается личностная и реактивная (ситуационная) тревога. Под личностной тревогой (ЛТ) понимается устойчивая индивидуальная характеристика, отражающая предрасположенность к тревоге. Предполагается, как предрасположенность, ЛТ активизируется при восприятии определенных стимулов, расцениваемых человеком как угрожающие. Ситуативная или реактивная тревожность (СТ) отражает эмоциональную реакцию на стрессовую ситуацию в данный момент [17]. Критический анализ используемых до недавнего времени в клинической практике шкал оценки тревоги показал также их недостаточную специфичность и необходимость создания и внедрения специальных методов с учетом особенностей БП [18].

Целью исследования являлось уточнение клинических особенностей тревоги у пациентов с БП, оценка ее связей с показателями тяжести двигательных и нервно-психических нарушений БП.

Материал и методы исследования

В исследование включены 114 (58 женщин и 56 мужчин) больных с диагнозом БП без деменции. Средний возраст пациентов – $63,64 \pm 0,3$ года; длительность БП – $6,6 \pm 3,2$ года, тяжесть заболевания – $2,6 \pm 0,4$ стадия по Hoehn–Yahr. 37 человек – с ригидной формой, 77 человек – со смешанной – ригидно-дрожательной формой. Использовались: Унифицированная Шкала оценки болезни Паркинсона (УШОБП) – Unified Parkinson's Disease Rating Scale (3 версия: разделы 2–3: «Бытовые виды деятельности», «Двигательные функции») [19], шкала оценки тяжести двигательных флуктуаций и дискинезий: оценка ночной, утренней гипокинезии, ночной дистонии, тяжести дневных предсказуемых, непредсказуемых флуктуаций, суммарной продолжительности периодов «выключения» в течение периода бодрствования, дискинезий «включения», дистонии периода «выключения» [20]; опросник тревоги Спилберга (ОТС), состоящий из 40 вопросов с оценкой СТ и ЛТ: менее 30 баллов – низкая тревога; от 31–45 – умеренная, более 46 – высокая тревога [17], опросник депрессии Бека (ОДБ) – Beck Depression Inventory (в группу депрессии включались пациенты с изменением настроения и/или ангедонией, т.е. при значении пп. 1 и 4 более 0) [21], шкала утомляемости при БП (ШУБП) – Parkinson Fatigue Scale [22], шкала оценки сна при БП (ШСБП) – Parkinson Disease Sleep Scale: визуально-аналоговая шкала самооценки сна, состоящая из 15 вопросов, с оценкой качества сна, нарушений засыпаний, пробуждений; сенсорных нарушений, приводящих к пробуждениям, ночной акатизии, неприятных сновидений, ночных галлюцинаций, пробуждений в связи с никтурией, эпизодов недержания мочи, ночных и утренних дистоний/крampi, утренней сонливости/утомляемости, неожиданных засыпаний в течение дня. [23]. Большому значению оценки соответствует меньшая тяжесть нарушения, шкала сонливости Эпу-

орта (ШСЭ) – Excessive Sleep Scale [24], шкала оценки когнитивных функций при БП (ШОБП-Kor) – Scales for Outcomes of Parkinson's disease-Cognition SCOPA-Cog: оценка памяти (непосредственного и отсроченного воспроизведения), внимания, управляющих функций, зрительно-пространственных нарушений [25]. Большому значению соответствует меньшая тяжесть когнитивной дисфункции; тест на оценку внимания Струпа – Stroop test: оценка скорости простой реакции выбора и сложной реакции выбора [26]; шкалы оценки апатии Лилли (ШАЛ) – Lilli Apathy Rating Scale [27]; опросник качества жизни при БП (БПКЖ-39) – Parkinson's Disease Quality Life [28]. Большому значению соответствует большая степень снижения качества жизни.

Для терапии двигательных нарушений у 88 больных проводилась коррекция дофаминергической терапии с оценкой динамики показателей тревоги. Терапия препаратами леводопы (назначение впервые или повышение суточной дозы леводопы на 150 мг и более) проводилась 28 пациентам. Назначение агониста дофаминовых рецепторов прамипексола в суточной дозе 1,5–3,0 мг – 15 пациентам в качестве монотерапии и 15 пациентам с целью коррекции двигательных флуктуаций. Терапия ингибитором МАО-В разагилином 1 мг в сутки проводилась 15 пациентам в качестве монотерапии и 15 больным для коррекции двигательных флуктуаций. Оценка динамики на фоне терапии осуществлялась в среднем через 4 нед приема препаратов в подобранной дозе, оптимальной для коррекции двигательных нарушений.

Статистические методы: оценка частоты встречаемости утомляемости проводилась с помощью точного критерия Фишера, МП хи-квадрат. Для оценки значимости межгрупповых различий в средних значениях использовались однофакторный дисперсионный анализ Фишера, ранговый дисперсионный анализ Краскала-Уэллса, тест Ньюмена-Келлса и аппарат множественных сравнений, t-критерия Стьюдента, тест Манна-Уитни. Оценка взаимосвязей между показателями проводилась с помощью корреляционных матриц Пирсона. Оценка значимости эффекта терапии проводилась при помощи критерия Стьюдента и критерия суммы рангов Вилкоксона.

Результаты

У большинства пациентов преобладала повышенная ЛТ в виде ощущения беспокойства, ожидания негативных событий. Средний балл ЛТ по опроснику Спилберга составил $48,5 \pm 0,84$, что соответствует высокой тревожности; у 33 (29%) больных выявлена тревога умеренной степени, а у 77 (67%) пациентов – высокой степени. СТ умеренной степени выявлена у 72 (59%) пациентов, высокой степени у 11 (9%) больных (табл. 1).

По данным анамнеза у 12 (10%) пациентов повышенная тревожность проявилась за 1–10 лет до начала двигательных симптомов, у шести из них отмечалось сочетанное развитие симптомов тревоги и депрессии на додвигательном этапе болезни. У 18 (15%) пациентов тревога проявилась в первые 2 года

начала двигательных проявлений, у 38 (34%) пациентов на развернутых стадиях БП в периоде развития двигательных флуктуаций.

По мере увеличения стадии БП отмечалось нарастание частоты и степени тяжести ЛТ и СТ, хотя из-за значительной межперсональной вариабельности этого показателя различие средних не достигло степени статистической значимости. Связь между тяжестью ЛТ и стадией БП подтверждена статистически значимой корреляцией ($r=0,35$, $p<0,01$). Выявлена несколько большая тяжесть ЛТ у женщин – $51,09\pm 1,09$ по сравнению с мужчинами – $47,33\pm 1,00$ ($p<0,05$), а также у пациентов со смешанной формой – $50,30\pm 0,90$ – по сравнению с больными с ригидно-дрожательной формой – $47,05\pm 1,32$ ($p<0,05$).

Сопоставление показателей двигательных нарушений у пациентов в общей группе с разной степенью ЛТ показало, что пациенты с более высокой степенью тревоги отличаются большей стадией БП, тяжестью туловищной гипокинезии и поструральной неустойчивости по УШОБП ($p<0,05$).

Коморбидность тревоги и депрессии отмечалась у 75% больных с повышенной ЛТ, преимущественно у пациентов с более высокой ее степенью $50,56\pm 0,89$ (по сравнению с больными без депрессии – $45,19\pm 1,34$, $p<0,05$) (выявлено при сравнении оценок тревоги у пациентов с наличием и без депрессивных симптомов). Выявлена корреляция тяжести ЛТ с длительностью депрессии ($r=0,22$, $p<0,05$).

У больных с высокой степенью ЛТ, в отличие от пациентов с умеренной тревожностью, отмечалась также большая выраженность СТ, нарушений сна, памяти (непосредственного запоминания – подраздел ШОБП-Ког – память) и внимания (тест Струпа, количество ошибок), утомляемости ($p<0,05$).

Связь ЛТ с депрессией, утомляемостью, нарушениями ночного сна, снижением внимания (по ШОБП-КОГ) подтверждена наличием статистически значимой корреляционной связи ($r>0,3$, $p<0,05$). Связь между ЛТ и депрессией значима на 1-3-й стадиях БП ($r>0,9$ на 1-й стадии, $r=0,5-0,3$ на 2-й и 3-й стадиях). Отмечена сильная статистически значимая

Таблица 1.

Сравнение нервно-психических нарушений у пациентов с разной степенью тяжести тревоги

Показатель	Больные с умеренной ЛТ		Больные с высокой ЛТ		Сравнение средних, p (t)
	Mean	SE1	Mean	SE2	
Тревога личностная (по шкале Спилбергера)	39,68	0,80	53,69	0,64	<0,001
Тревога ситуационная (по шкале Спилбергера)	29,57	1,97	35,86	0,84	<0,001
Депрессия (по опроснику Бека)	10,93	1,32	17,63	0,82	<0,001
Нарушения сна (по шкале оценки сна)	106,19	1,33	91,38	2,66	<0,01
Утомляемость (по шкале утомляемости)	28,68	0,64	32,06	1,02	<0,001
Внимание (тест Струпа, количество ошибок)	0,35	0,16	1,55	0,54	<0,01
Память (непосредственное воспроизведение) ШОКФ	11,44	0,526	9,97	0,267	<0,01

Примечание: Mean – средний показатель, SE – стандартное отклонение.

Table 1.

Comparison of neuropsychiatric disorders in patients with varying degrees of anxiety

Value	Patients with mild trait anxiety		Patients with high trait anxiety		Comparison average, p (t)
	Mean	SE1	Mean	SE2	
Trait anxiety <i>STAI</i>	39,68	0,80	53,69	0,64	<0,001
State anxiety <i>STAI</i>	29,57	1,97	35,86	0,84	<0,001
Depression <i>BDI</i>	10,93	1,32	17,63	0,82	<0,001
Sleep Disorders <i>PDSS</i>	106,19	1,33	91,38	2,66	<0,01
Fatigue <i>PFS-16</i>	28,68	0,64	32,06	1,02	<0,001
Stroop test (the quality of mistakes)	0,35	0,16	1,55	0,54	<0,01
Memory (free recall memory task) <i>SCOPA-COG</i>	11,44	0,526	9,97	0,267	<0,01

Note: Mean is average, SE is standard deviation.

Таблица 2.

Сравнение показателей качества жизни у пациентов с разной степенью тяжести тревоги

Показатель	Больные с умеренной ЛТ		Больные с высокой ЛТ		Сравнение средних <i>p</i> (t)
	Mean	SE	Mean	SE	
Качество жизни суммарная оценка БПКЖ-39	71,44	3,205	97,39	2,364	<0,001
Мобильность БПКЖ-39	27,78	1,697	38,88	1,359	<0,001
Социальные контакты БПКЖ-39	3,78	0,216	5,20	0,280	<0,01
Эмоциональное благополучие БПКЖ-39	12,11	0,810	17,98	0,558	<0,001
Стигмы БПКЖ-39	9,19	0,634	12,30	0,512	<0,01
Когнитивные функции БПКЖ-39	7,22	0,475	8,60	0,321	<0,05
Коммуникативные возможности БПКЖ-39	5,04	0,327	6,52	0,253	<0,01
Телесный дискомфорт БПКЖ-39	6,33	0,410	8,06	0,261	<0,01

Примечание: Mean – средний показатель, SE – стандартное отклонение.

Table 2.

Comparison of quality of life in patients with varying degrees of anxiety

Value	Patients with mild trait anxiety		Patients with high trait anxiety		Comparison average <i>p</i> (t)
	Mean	SE	Mean	SE	
SUMMA	71,44	3,205	97,39	2,364	<0,001
Mobility PDQ-39	27,78	1,697	38,88	1,359	<0,001
Communication PDQ-39	3,78	0,216	5,20	0,280	<0,01
Emotional well-being PDQ-39	12,11	0,810	17,98	0,558	<0,001
Stigma PDQ-39	9,19	0,634	12,30	0,512	<0,01
Cognitions PDQ-39	7,22	0,475	8,60	0,321	<0,05
Communication PDQ-39	5,04	0,327	6,52	0,253	<0,01
Bodily discomfort PDQ-39	6,33	0,410	8,06	0,261	<0,01

Note: Mean is average, SE is standard deviation.

корреляционная связь ($r=-0,90$, $p<0,05$) между показателем ЛТ и оценкой управляющих когнитивных функций (ШОБП-КОГ) на 1-й стадии БП.

У пациентов с высокой степенью ЛТ по сравнению с больными с умеренной тревогой отмечены более значимые изменения показателей качества жизни, как суммарной оценки, так и отдельных аспектов (табл. 2). Статистически значимой динамики со стороны показателей тревоги на фоне коррекции дофаминергической терапии не выявлено.

Обсуждение

По данным нашего исследования, высокая ЛТ отмечается более, чем у половины обследованных пациентов. Хронический характер тревоги, наличие ведущих клинических критериев генерализованного тревожного расстройства (ГТР) – чувства беспокойства, внутреннего напряжения, раздражительности позволяют сделать вывод о наличии у части пациентов ГТР [29]. Полученная оценка частоты ЛТ (67%), соответствует данным о частоте тревожности К. Kulisevsky и соавт. [30] и несколько превышает

частоту данного расстройства по результатам ряда других исследователей – 40–50% [6, 31]. Данные различия могут объясняться как различиями популяций пациентов, так и разными методологическими подходами к ее диагностике.

Используемый нами для оценки тревоги опросник тревоги Спилбергера может вызывать вопросы с позиции его чувствительности у пациентов с БП. Так, по мнению F. Mondolo и соавт., он более чувствителен для оценки психопатологических тревожных особенностей личности, чем для скрининговой оценки тревожного расстройства при БП [32]. С другой стороны, по данным S. Matheson и соавт., этот метод является более чувствительным для оценки тревожного расстройства у пожилых, чем Гериатрический опросник тревоги, разработанный для диагностики ГТР [33].

В нашей работе подтверждены данные других исследователей о большей частоте тревоги при БП у женщин [5, 31], что, возможно, отражает общую закономерность тревоги в общей популяции. Мы не обнаружили наличие связи тревоги с более ранним

возрастом начала заболевания, латерализацией двигательных симптомов. Отмечена большая тяжесть тревоги у пациентов с ригидно-дрожательной формой заболевания по сравнению с акинетико-ригидной формой. Связь тревоги и тремора, вероятно, отражает общие и, возможно, универсальные для дрожательного синдрома и тревоги патофизиологические механизмы. Как известно, тревога способствует усилению дрожательного синдрома различной этиологии. Кроме того, известно, что генерализованный тремор является одним из симптомов панических атак.

Мы получили большую выраженность показателя ЛТ, однако вопросы и ответы, лежащие в основе этой оценки, могут отражать не только личностные особенности, но и «текущее» патологическое состояние. Кроме того, трудно четко отделить тревогу, «привнесенную» заболеванием, от тревожных личностных особенностей. Тревожные особенности личности, также как и тревожные расстройства в анамнезе обсуждаются как фактор риска развития БП [34]. Наличие тревожных расстройств в анамнезе рассматривается в качестве одного из факторов риска более высокой тревоги в течение БП [35]. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе отмеченной связи появления тревоги, на додвигательном периоде БП, остаются предметом дискуссий. Обсуждается наличие общих дофаминергических механизмов, объединяющих тревогу и БП. Изменения функциональной активности дофаминергических рецепторов были обнаружены в эксперименте на приматах, у пациентов общей популяции с тревожными расстройствами. У пациентов с повышенной тревогой в общей популяции было обнаружено снижение обратного захвата дофамина в стриатуме и снижение уровня метаболита дофамина – гомованилиновой кислоты в цереброспинальной жидкости [36]. Повышенная тревожность как особенность личности может являться predisposition к БП, которая наряду с другими описанными характеристиками поведения (отсутствием пристрастия к курению, кофе; консерватизмом, педантичностью) отражает особенности функционирования мезолимбической дофаминергической системы, предрасполагающие к дальнейшему развитию заболевания [37].

Раннее появление тревоги может рассматриваться как симптом депрессии, возникшей на додвигательной стадии БП. Однако по данным анамнеза, только у половины больных этой подгруппы отмечалось сочетанное развитие симптомов тревоги и депрессии до появления двигательных нарушений. Таким образом, у части больных тревога может являться самостоятельным от депрессии расстройством, опережающим двигательные симптомы БП. Прослежена связь между тревогой и последующим развитием БП через временной интервал от 5 до 20 лет [34], что несколько превышает сроки, описанные для появления депрессии, предшествующей заболеванию (до 5 лет, максимум 10–15 лет) [38]. Эти данные также подтверждают относительную независимость раннего возникновения тревоги от депрессии. Хотя не исключено, что в ряде случаев тревога может

предшествовать «субъективно скрытой» депрессии.

У пациентов с началом тревоги на додвигательной стадии БП нами отмечена большая тяжесть других НППН – депрессии, апатии на фоне меньшей тяжести двигательных нарушений. Возможно, эти данные отражают особенности одного из вариантов течения БП с более ранним вовлечением недофаминергических или не только дофаминергических систем и, вследствие этого, большей степенью тяжестью НППН.

Выявлена корреляция личностной тревоги со стадией БП и постуральной неустойчивостью, что подтверждает результаты и других исследователей [4]. Связь тревоги и постуральной неустойчивости, полагаем, обусловлена общими патофизиологическими механизмами – нарушениями преимущественно ГАМК-ергических функциональных связей между структурами лимбической системы, базальными ганглиями, премоторной корой, участвующих в регуляции ходьбы и равновесия. Кроме того, связь тревоги и постуральной неустойчивости может объясняться дисфункцией нисходящих проекций из серотонинергического ядра шва и норадренергического голубого пятна ствола, модулирующих активность спинальных мотонейронов, реализующих постуральные реакции [39].

Достаточно сложно развести общие патофизиологические механизмы тревоги и постуральной неустойчивости, обусловленные нейродегенеративным процессом, связанным с БП, от психологических механизмов возникновения или усиления имеющейся тревоги, формирующих страх падений в ответ на возникновение нарушений поддержания равновесия. Кроме того, тревожные расстройства нередко аггравировать минимальные постуральные расстройства с формированием «осторожной» походки, уменьшением двигательной активности, других форм ограничительного поведения.

В работе подтверждены данные о высокой коморбидности тревоги и депрессии – в 75% случаев. Эти данные близки результатам G.M. Pontone и S. Starkstein и соавт, согласно которым этот показатель составляет 71 и 76% соответственно [6, 16]. Учитывая частую сочетаемость депрессии и тревоги, является актуальным вопрос о феноменологической и патофизиологической самостоятельности тревоги. Тревога может являться симптомом депрессии, атипичной формой депрессии или коморбидным расстройством. По данным S. Starkstein и соавт., частота тревоги выше у пациентов с более тяжелой депрессией [16]. Наше исследование дополняет работу R.G. Brown и соавт., в которой были выделены подтипы сочетаний депрессии и тревоги при БП [40]. Авторами на основании оценки депрессии и тревоги у 513 пациентов с БП было отмечено, что в 22% случаев тревога наблюдается изолированно от депрессии, в 9% – встречается депрессия без тревоги; в 8,6% – сочетается с депрессией выраженной степени тяжести, а у большинства пациентов – в 60,4% случаев наблюдается сочетание депрессии и тревоги умеренной степени тяжести.

Высокая корреляционная связь между тревогой и депрессией, отмеченная в нашей работе на ранних стадиях БП, вероятно, свидетельствует о большей патофизиологической общности этих эмоционально-аффективных нарушений именно в начале заболевания, что требует дальнейшего уточнения. Возможным объяснением ослабления связи между тревогой и депрессией по мере прогрессирования болезни является возрастающая роль в формировании этих нарушений индивидуальных особенностей течения БП, актуальных психосоциальных аспектов по мере прогрессирования заболевания.

Полученные данные о большей тяжести нарушений сна, внимания и памяти у пациентов с высокой степенью личностной тревоги свидетельствуют либо о вторичном характере когнитивных и диссоциативных расстройств, появившихся или усугубившихся на фоне высокой тревоги, либо о параллельно развивающихся расстройствах. Согласно недавнему лонгитудинальному исследованию S. Rutten и соавт., пациентов на начальной стадии БП, связь между тревогой и инсомнией двусторонняя. Так, тревога и инсомния являлись факторами риска развития друг для друга через полгода наблюдения [2017].

Наши данные о корреляции тревоги и показателей управляющих функций согласуются с результатами единичных исследований связи тревоги и проявлений когнитивной дисфункции у пациентов с БП и умеренными когнитивными нарушениями [42]. Когнитивные расстройства и тревога, также как и нарушения сна, могут являться параллельно развивающимися симптомами заболевания с общими патофизиологическими механизмами. Когнитивные нарушения могут усугублять или даже вызывать тревогу, а также наоборот, эмоционально-аффективные нарушения могут оказывать негативное влияние на когнитивные функции [43]. Структуры лимбической системы, в частности, передняя поясная извилина вовлечена не только в регуляцию эмоций, но и участвует в реализации управляющих лобных функций и поддержании внимания [44]. Подтверждением общей патофизиологической основы для тревоги и нарушений управляющих когнитивных функций в частности являются результаты морфометрического исследования у пациентов с тревожными расстройствами в основной популяции. Была показана связь тревоги с изменением объема структур лимбической системы (переднего отдела поясной извилины, левой парагиппокампальной области и миндалины) и медиальных отделов префронтальной области с двух сторон [45].

В связи с более низкими оценками качества жизни у больных с высокой тревогой весьма актуальна ее терапия. Препараты леводопы уменьшают тревогу в случае ее проявления у пациентов с флуктуациями в периоде «выключения» [14, 15]. По нашим данным, коррекция дофаминергической терапии с уменьшением тяжести двигательных симптомов не приводит к значимой динамике тревожной симптоматики, не связанной с колебаниями выраженности симптомов БП на фоне сокращения длительности эффекта разовой дозы леводопы. Это обосновывает

необходимость дополнительной лекарственной и не-лекарственной терапии проявлений тревоги.

О большей значимости недофаминергических, в частности, серотонинергических патофизиологических механизмах тревоги, проявляющейся вне флуктуаций симптомов, свидетельствуют данные об уменьшении тревоги на фоне применения ингибитора обратного захвата серотонина – циталопрама, отмеченного в небольшом открытом исследовании у пациентов с БП и депрессией [46]. Таким образом, в случае выраженной тревоги целесообразно более активное назначение антидепрессантов – ИОЗС. Требуют дальнейшего изучения и внедрения методы психотерапии с учетом степени тяжести и характера тревожных расстройств.

Таким образом, несмотря на возможные ограничения используемой в работе методики оценки тревоги, полученные нами результаты свидетельствуют о значимом влиянии тревожных расстройств на качество жизни больных с БП, что обосновывает необходимость дальнейшего изучения тревожных расстройств, уточнения подходов к их диагностике и терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Финансовой поддержки при подготовке статьи не было.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gallanger D.A., Lees A.J., Shrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov.Dis.* 2010. N15; 25: 2493-2500.
2. Mc Kinlay A., Grace R.C., Dalrymple-Alford J.C., et al. A profile of neuropsychiatric problems and their relationship to quality of life for Parkinsons disease. *Park. and Relat. Disord.* 2008; 14:37-42.
3. Nodel M.R. The impact of neuropsychiatric symptoms on quality of life of patients with Parkinsons disease. *Neurologicheskii zhurnal.* 2015; 1: 20-25. (in Russian).: 10.18821/1560-9545-2015-20-1-20-27 (Нодель М.Р. Влияние нервно-психических нарушений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2015; 1: 20-25).
4. Dissanayaka N.N., White E., O Sullivan J.D., et al. The clinical spectrum of anxiety in Parkinsons disease. *Mov.Dis.* 2014; 8: 967-975.
5. Leentjens A.F.G. Epidemiology of psychiatric symptoms in Parkinsons Disease. In *Psychiatry in Parkinsons Disease*. Eds. Embier K.P., Brien J.T., J.P.Taylor. Karger 2012: 1-12.
6. Pontone G.M., Williams J.R., Anderson K.E., Chase G, Goldstein SA, Grill S, et al. Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinsons disease. *Mov Disord.* 2009 Jul 15; 24 (9): 1333-8.
7. Dissanayaka NN, Sellbach A, Matheson S, O'Sullivan JD, Silburn PA, Byrne GJ, et al. A nxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Mov Disord.* 2010 May 15; 25 (7): 838-45. doi: 10.1002/mds.22833.
8. Starkstein E., Dragovic M., Jorge R., et al. Diagnostic criteria for depression in Parkinsons disease: a study of symptom pattern using latent class analysis. *Mov.Dis.* 2011; 26 (12): 2239-2245.
9. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain.* 2005 Jun;128(Pt 6):1314-22.
10. Vriend C., Boedhoe P.S., Rutten S., Berendse H.W., van der Werf Y.D., van den Heuvel O.A. A smaller amygdala is associated with anxiety in Parkinson's disease: a combined FreeSurfer-VBM study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 May; 87 (5): 493-500. doi: 10.1136/jnnp-2015-310383.

11. Lemke M.R. Depressive symptoms in Parkinson's disease. *Eur.J.of Neurol.* 2008;15(Suppl.1):21-25.
12. Sagna A, Gallo JJ, Pontone GM. Systematic review of factors associated with depression and anxiety disorders among older adults with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Jul;20 (7):708-15. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.03.020
13. Burn DJ, Landau S, Hindle JV, Samuel M, Wilson KC, Hurt CS, Brown RG; PROMS-PD Study Group. Parkinson's disease motor subtypes and mood. *Mov Disord.* 2012 Mar;27(3):379-86. doi: 10.1002/mds.24041
14. Levin OS, Smolentseva IG, Ivanov AK. Non-motor fluctuations in Parkinson's disease. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2010;110(3):90-6. (In Russ.) (Левин О.С., Смоленцева И.С., Иванов А.К. Немоторные флуктуации при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2010;110(3):90-6).
15. Leentjens A.F., Dujardin K., Marsh L. et al. Anxiety and motor fluctuations in Parkinson's Disease: a cross-sectional observational study. *Park. Relat. Disord.* 2012; 18: 1084-1088.
16. Starkstein SE, Dragovic M, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Pontone GM, et al. Anxiety has specific syndromal profiles in Parkinson's disease: a data-driven approach. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014 Dec; 22 (12): 1410-7. doi: 10.1016/j.jagp. 2013.09.006.
17. Spielberger C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R., Vagg. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory.* 1983. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
18. Leentjens A.F., Dujardin K., Marsh L., Martinez-Martin P., Richard I.H., Starkstein S.E., Weintraub D., Sampaio C., Poewe W., Rascol O., Stebbins G.T., Goetz C.G. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2008 Oct 30; 23 (14): 2015-25. doi: 10.1002/mds.22233.
19. Fahn S., Elton R.L., UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S., Marsden C.D., Calne D.B., Goldstein M., eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease.* Florham Park, NJ: Macmillan; 1987:153-163.
20. Eichhorn T.E., Schrag A., Trenkwalder C., et al. Effectiveness of slow release L-DOPA/ benserazide in treatment of end-of-dose akinesia in Parkinson disease. *Nervenzentr.* 1995; 66 (12): 933-941.
21. Beck A., Streer R., Brown G. Depression Inventory –II. San Antonio, TX : Psychological Corporation; 1996.
22. Brown R.G., Dittner A., Findley L. et al. The Parkinson fatigue scale. *Park. and Relat. Disord.* 2005; 11: 49-55.
23. Chaudhuri K.R., Pal S., Marco Di A., et al. The sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J.Neurol.Neurol.Psychiat.* 2002; 73: 629-635.
24. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991; 14: 540-545.
25. Marinus J., Visser M., Verwey N.A., Verhey F.R., Middelkoop H.A., Stiggelbout A.M., et al. Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurol.* 2003; 61: 1222-8. doi: 10.1212/01.WNL.0000091864.39702.1C
26. Van der Elst W., Van Boxtel M.P., Van Breukelen G.J. et al. The Stroop color-word test: influence of age, sex, and education; and normative data for a large sample across the adult age range. *Assessment.* 2006; 13 (1): 62-79.
27. Sockeel P., Dujardin K., Devos D., et al. The Lille apathy rating scale (LARS): a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2006; (77): 579-584.
28. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R. PDQ-39: A review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures. *Journal of Neurology* 1998; 245 (Suppl. 1):10-14.
29. Voznesenskaya T.G. Generalized anxiety disorder: Differential diagnosis and treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2013; 5 (2): 18-22. (In Russ.) DOI: 10.14412/2074-2711-2013-2407. (Вознесенская Т.Г. Генерализованное тревожное расстройство: дифференциальный диагноз и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013; 5 (2): 18-22. DOI: 10.14412/2074-2711-2013-2407)
30. Kulisevsky J., Pagonabarraga J., Pascual-Sedano B., García-Sánchez C., Gironell A.; Trapecio Group Study. Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord.* 2008 Oct 15; 23 (13): 1889-96. Doi: 10.1002/mds. 22246.
31. Nègre-Pagès L., Grandjean H., Lapeyre-Mestre M., Montastruc J.L., Fourrier A., Lépine J.P., Rascol O.; DoPaMiP Study Group. Anxious and depressive symptoms in Parkinson's disease: the French cross-sectional DoPaMiP study. *Mov Disord.* 2010 Jan 30; 25 (2): 157-66. doi: 10.1002/mds.22760.
32. Mondolo F., Jahanshahi M., Granà A., Biasutti E., Cacciatori E., Di Benedetto P. Evaluation of anxiety in Parkinson's disease with some commonly used rating scales. *Neurol Sci.* 2007 Oct; 28 (5): 270-5.
33. Matheson S.F., Byrne G.J., Dissanayaka N.N., Pachana N.A., Mellick G.D., O'Sullivan J.D., Silburn P.A., Sellbach A., Marsh R. Validity and reliability of the Geriatric Anxiety Inventory in Parkinson's disease. *Australas J Ageing.* 2012 Mar; 31 (1): 13-6. doi: 10.1111/j.1741-6612.2010.00487.
34. Shiba M., Bower J.H., Maraganore D.M., McDonnell S.K., Peterson B.J., Ahlskog J.E., Schaidt D.J., Rocca W.A. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord.* 2000 Jul; 15 (4): 669-77.
35. Leentjens A.F., Dujardin K., Marsh L., Martinez-Martin P., Richard I.H., Starkstein S.E. Symptomatology and markers of anxiety disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study. *Mov Disord.* 2011 Feb 15; 26 (3): 484-92. doi: 10.1002/mds.23528.
36. Mathew S.J., Coplan J.D., Gorman J.M. Neurobiological mechanisms of social anxiety disorder. *Am J Psychiatry.* 2001 Oct; 158 (10): 1558-67.
37. Menza M. The personality associated with Parkinson's disease. *Curr Psychiatry Rep.* 2000 Oct; 2 (5): 421-6.
38. Fang F., Xu Q., Park Y., Huang X., Hollenbeck A., Blair A., Schatzkin A., Kamel F., Chen H. Depression and the subsequent risk of Parkinson's disease in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Mov Disord.* 2010 Jul 15; 25 (9): 1157-62. doi: 10.1002/mds.23092.
39. Takakusaki K. Neurophysiology of gait: from the spinal cord to the frontal lobe. *Mov Disord.* 2013 Sep 15; 28 (11): 1483-91. doi: 10.1002/mds.25669.
40. Brown R.G., Landau S., Hindle J.V., Playfer J., Samuel M., Wilson K.C. et al. PROMS-PD Study Group. Depression and anxiety related subtypes in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011 Jul; 82 (7): 803-9. doi: 10.1136/jnnp.2010.213652. Epub 2011 Jan 8.
41. Rutten S., van der Ven P.M., Weintraub D., Pontone G.M., Leentjens A.F.G., Berendse H.W. et al. A. Predictors of anxiety in early-stage Parkinson's disease - Results from the first two years of a prospective cohort study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017 Oct; 43: 49-55. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.06.024
42. Dissanayaka N.N., Lawson R.A., Yarnall A.J., Duncan G.W., Breen D.P., Khoo T.K. et al.; ICICLE-PD study group. Anxiety is associated with cognitive impairment in newly-diagnosed Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017 Mar; 36: 63-68. doi: 10.1016/j.parkreldis. 2017. 01. 001.
43. Nodel M.R., Danilova N.N., Glozman J.M., Yakhno N.N. The relationship between cognitive and emotional-affective disturbances in patients with Parkinson's disease. *Neurologicheskii zhurnal.* 2016; 6: 338-343. (In Russ.) (Нодель М.Р., Данилова Н.Н., Глозман Ж.М., Яхно Н.Н. Взаимосвязь когнитивных и эмоционально-аффективных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2016; 6: 338-343).
44. Van Tol M-J., van der Wee N.J.A., van den Heuvel O.A., Nielen M.M., Demenescu L.R., Aleman A., et al. Regional brain volume in depression and anxiety disorders. *Arch.Gen.Psychiatry* 2010; 67:1002-1011.
45. Spampinato M.V., Wood J.N., De Simone V., Grafman J. Neural correlates of anxiety in healthy volunteers: a voxel-based morphometry study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2009 Spring; 21 (2): 199-205.
46. Menza M., Marin H., Kaufman K., Mark M., Lauritano M. Citalopram treatment of depression in Parkinson's disease: the impact on anxiety, disability, and cognition. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2004 Summer; 16 (3): 315-9.

С КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018
УДК 616.52

Яхно Н.Н.^{1,2}, Коберская Н.Н.¹, Захаров В.В.¹, Гришина Д.А.¹, Локишина А.Б.², Мхитарян Э.А.²,
Посохов С.И.², Савушкина И.Ю.¹

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТНЫХ, ГЕНДЕРНЫХ, КОМОРИДНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ И ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА СУБЪЕКТИВНОЕ КОГНИТИВНОЕ СНИЖЕНИЕ

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, 119091, Россия

²Научно-исследовательский отдел неврологии технопарка биомедицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 119091, Москва, Россия

Субъективное когнитивное снижение (СКС) характеризуется субъективными жалобами пациентов на ухудшение памяти и/или других когнитивных функций при отсутствии значимых изменений при нейропсихологическом обследовании. Показано, что в пожилом и старческом возрасте СКС может быть предиктором развития клинически значимых когнитивных нарушений вплоть до развития деменции.

Целью исследования был анализ нейропсихологических характеристик пациентов с СКС в зависимости от возраста, пола, наличия сердечно-сосудистых факторов риска и состояния эмоционально-аффективной сферы.

Материал и методы исследования. Проанализированы результаты обследования 150 пациентов (103 женщины, 47 мужчин) в возрастных группах 45-59 лет (84 пациента) и 60-74 лет (66 пациентов), в сравнении с показателями 92 здоровых испытуемых с теми же возрастными характеристиками. Исследование включало клиническое обследование и применение набора шкал и опросников, оценивающих когнитивные функции.

Результаты. Наиболее значимыми различиями здоровых испытуемых разных возрастных групп было ухудшение показателей памяти и управляющих функций у людей пожилого возраста. У пациентов с СКС кроме этих различий выявлены ухудшение речевых функций и конструктивного праксиса. Существенных различий нейропсихологических показателей в разных гендерных группах здоровых испытуемых и пациентов с СКС не обнаружено. Сравнение пациентов с эмоционально-аффективными расстройствами с пациентами аналогичных возрастных групп без эмоционально-аффективных расстройств значимых различий не обнаружило. Также не выявлено влияния сопутствующих сердечно-сосудистых факторов риска на показатели нейропсихологического обследования.

Заключение. Анализ возможного влияния возрастного, гендерного факторов, сопутствующих эмоционально-аффективных и сердечно-сосудистых изменений на нейропсихологические характеристики у пациентов с СКС среднего и пожилого возраста показал ведущее значение увеличения возраста, проявляющееся в большем числе показателей, чем у здоровых испытуемых.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, субъективное когнитивное снижение, недементные когнитивные расстройства.

Для цитирования: Яхно Н.Н., Коберская Н.Н., Захаров В.В., Гришина Д.А., Локишина А.Б., Мхитарян Э.А., Посохов С.И., Савушкина И.Ю. Влияние возрастных, гендерных, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на субъективное когнитивное снижение. *Неврологический журнал* 2018; 23 (4): 184–189 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-4-184-189>.

Для корреспонденции: Коберская Надежда Николаевна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), e-mail: koberskaya_n_n@mail.ru, orcid.org/0000-0002-3110-4764.

Yakhno N.N.^{1,2}, Koberskaya N.N.¹, Zakharov V.V., Grishina D.A.¹, Lokshina A.B.², Mkhitaryan E.A.²,
Posokhov S.I.², Savushkina I.Yu.¹

THE INFLUENCE OF AGE, GENDER, COMORBIDE CARDIOVASCULAR AND EMOTIONAL FACTORS ON SUBJECTIVE COGNITIVE DECLINE

¹First Moscow State Medical University (Sechenov University) Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Moscow, Russia

²Research Department of Neurology of Technological Park of Biomedicine, Moscow, Russia

Subjective cognitive decline (SCD) is characterized by subjective complaints of patients about memory impairment and/or other cognitive functions accompanied by absence of significant changes during neuropsychological test. It is shown, that subjective cognitive decline may be a predictor of clinically significant cognitive disorder development to the extent of dementia.

The primary aim of the research was the analyses of neuropsychological characteristics of patients with SCD depending on their age, gender, cardiovascular risk factors and their emotional affectivity.

Materials and methods. The testing results of 150 patients (103 females, 47 males) aging from 45 to 59 and from 60 to 74 (66 patients) were analyzed in comparison with 92 healthy subjects of the same age. The research included clinical examination and application of scales and surveys, which estimate cognitive functions.

Results. The most significant differences among healthy subjects were memory markers' impairment as well as directory functions of the elder group. Patients with SCD additionally showed disorders of speech and constructive praxis deterioration. No significant differences in neuropsychological markers between SCD-positive and SCD-negative gender groups were not found. Comparison of patients with emotionally-affective disorder with healthy control of the same age did not reveal any significant difference. Either there was no influence of cardiovascular risk factors on neuropsychological testing indices.

Conclusion. Analyses of possible age and gender factors accompanying emotionally-affective and cardiovascular changes that

influence neuropsychological characteristics of patients with SCD showed the crucial meaning of age, being found in more indices of elderly people than the ones of the healthy group.

Key words: *cognitive disorder; subjective cognitive decline, non-dementional cognitive disorder*

For citation: Yakhno N.N., Koberskaya N.N., Zakharov V.V., Grishina D.A., Lokshina A.B., Mkhitarian E.A., Posokhov S.I., Savushkina I.Yu. The Influence Of Age, Gender, Comorbide Cardiovascular And Emotional Factors On Subjective Cognitive Decline. *Neurologicheskiy Zhurnal (Neurological Journal)* 2018; 23 (4): 184–189 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-3-184-189>.

For correspondence: N.N. Koberskaya, PhD, assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery at the Medical Faculty of the First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: koberskaya_n_n@mail.ru, orcid.org/0000-0002-3110-4764.

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

Acknowledgments. The research was carried out with the support of Mertz pharma.

Received 29.06.18
Accepted 05.09.18

В последние годы внимание специалистов, занимающихся проблемой когнитивных расстройств, все больше привлекает так называемое субъективное когнитивное снижение (СКС), характеризующееся субъективными жалобами на ухудшение памяти и/или других когнитивных функций при отсутствии значимых изменений по данным шкал и опросников, оценивающих когнитивные функции. Международной группой экспертов в 2014 г. [1] был выпущен консенсусный документ, в котором предлагаются следующие критерии СКС: жалобы пациента на стойкое ухудшение умственной работоспособности по сравнению с прошлым периодом времени, возникшее без видимой причины; отсутствие отклонений от возрастной нормы по данным когнитивных тестов, используемых для диагностики болезни Альцгеймера и других дементирующих заболеваний; когнитивные жалобы не связаны с каким-либо установленным диагнозом неврологического, психиатрического заболевания или интоксикацией.

Считается, что СКС у пожилых и старых людей может быть предиктором развития клинически значимых когнитивных нарушений в будущем вплоть до развития деменции [1–6]. В 7-летнем исследовании В. Reisberg и соавт. обнаружили, что у пациентов с СКС в 4,5 раза больше риск развития нарушения когнитивных функций по сравнению с лицами без таковых, а когнитивное снижение происходило на 60% быстрее, чем у пациентов без жалоб на нарушения памяти [2].

В ряде исследований были обнаружены общие инструментально-лабораторные признаки между СКС и болезнью Альцгеймера (БА), такие как, уменьшение объема серого вещества головного мозга [7–9], сходное распределение церебрального метаболизма [10], отложения бета-амилоида [11–13]. Получены также данные, что СКС связано с повышением вероятности выявления биомаркеров БА и повышением риска развития деменции в будущем [13, 14]. Тем не менее, существуют различные взгляды на природу и структуру СКС. Ряд авторов полагают, что СКС не обязательно является предвестником более тяжелых когнитивных расстройств, они могут быть проявлениями возрастных факторов, эмоционально-аффективных расстройств, неврологических и соматических заболеваний, хотя их наличие действительно значительно повышает риск развития уме-

ренных и тяжелых когнитивных нарушений [15–20].

Неоднозначно рассматривается вопрос и о нейропсихологических критериях СКС. Широко распространено положение, согласно которому критерием, разделяющим СКС и умеренное когнитивное расстройство, является степень ухудшения показателей нейропсихологических тестов – для СКС она не должна превышать 1–1,5 сигмы средних данных возрастной, гендерной, образовательной нормы. Таким образом, в эту категорию могут включаться пациенты с жалобами на снижение когнитивных функций, имеющие разные объективные показатели – от полной нормы до легко измененных [4]. В связи с этим выделяется так называемое «предумеренное когнитивное снижение» [1, 21, 22]. В нашей предыдущей работе [23] мы показали, что в структуре предумеренного когнитивного снижения можно выделять легкое когнитивное снижение, при котором выявляются статистически достоверные изменения показателей когнитивных функций по сравнению с нормальными характеристиками, не выходящими за пределы 1,5 сигмы и СКС, при котором при наличии жалоб не выявляются статистически значимые изменения нейропсихологических показателей при исследовании стандартизированных шкал, таких как краткая шкала оценки психического статуса, батарея тестов для оценки лобной дисфункции и др.

Целью исследования явился анализ нейропсихологических характеристик пациентов с СКС среднего и пожилого возраста в зависимости от возраста, пола, наличия сердечно-сосудистых факторов риска и состояния эмоционально-аффективной сферы.

Материал и методы исследования

Проанализированы результаты обследования 150 пациентов (103 женщин и 47 мужчин) в возрасте 45–74 лет (средний возраст $56,3 \pm 11,6$ года), обратившихся с жалобами на нарушения памяти, удовлетворяющих критериям СКС и группы из 92 здоровых испытуемых в возрасте $62,8 \pm 7,3$ года. 79% пациентов имели высшее образование, остальные имели среднее и неоконченное высшее образование. Всем пациентам и здоровым лицам проводились нейропсихологическое исследование с использованием количественных нейропсихологических шкал [24]: краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), батарея тестов лобной дисфункции

Таблица 1.

Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с субъективным когнитивным снижением и здоровых испытуемых в разных возрастных группах

Нейропсихологические показатели	Возрастные группы			
	Пациенты с СКС		Здоровые испытуемые	
	1-я группа (45–59 лет)	2-я группа (60–74 года)	1-я группа (45–59 лет)	2-я группа (60–74 года)
Число пациентов	84	66	35	57
Пол	Муж 30 (36%) Жен 54 (64%)	Муж 16 (24,2%) Жен 50 (75,8%)	Муж 9 (25,7%) Жен 26 (74,3%)	Муж 19 (33,3%) Жен 38 (66,7%)
Возраст, <i>годы</i>	48,19 ± 8,54 ^{xxx}	66,80 ± 4,33 ^{^^^^}	55,1 ± 2,9 ^{****}	66,9 ± 3,8
Литеральные ассоциации	16,51 ± 4,82	14,78 ± 4,41 ^{^^}	15,7 ± 3,03	15,6 ± 3,0
Категориальные ассоциации	19,18 ± 4,37 ^{xxx}	17,59 ± 4,06 [^]	17,1 ± 2,9 [*]	16,8 ± 2,8
Тест рисования часов	9,75 ± 0,83	9,31 ± 1,05 ^{^^^^}	9,7 ± 0,4	9,5 ± 0,5 [*]
ТМТ часть А ¹ , (<i>сек</i>)	38,49 ± 13,33 ^{xx}	54,93 ± 40,09 ^{^^^^}	45,6 ± 10,2	49,9 ± 9,5
ТМТ часть В ² , (<i>сек</i>)	102,30 ± 52,37 ^{xx}	145,40 ± 64,53 [^]	134,4 ± 32,4 [*]	153,4 ± 18,9
КШОПС ³	29,42 ± 0,71	29,28 ± 0,82	29,3 ± 0,8	29,4 ± 0,8
БТЛД ⁴	17,50 ± 0,73	17,39 ± 0,73	17,40 ± 0,7	17,2 ± 0,8
Тест Бентона	11,73 ± 1,90	11,50 ± 1,22	13,0 ± 1,6	12,8 ± 2,2
12 слов ОВ (<i>сам</i>) ⁵	9,42 ± 1,41 ^{xxx}	8,54 ± 1,29 [^]	10,0 ± 0,9 ^{****}	8,9 ± 1,3
12 слов сКП ⁶	2,44 ± 1,24 ^{xxx}	3,36 ± 1,62 [^]	1,9 ± 0,9 ^{****}	3,0 ± 1,4

Примечания: ¹ – тест последовательного соединения цифр; ² – тест последовательного соединения цифр и букв; ³ – КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса; ⁴ – БТЛД – батарея тестов на лобную дисфункцию; ⁵ – 12 слов ОВ самостоятельно – тест на память «12 слов», отсроченное воспроизведение, количество самостоятельно названных слов; ⁶ – 12 слов сКП – тест на память «12 слов», количество слов, названных с категориальной подсказкой.

Достоверность различий показателей здоровых испытуемых в разных возрастных группах: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,005$; **** – $p \leq 0,001$. Достоверность различий показателей пациентов в СКС в разных возрастных группах: ^ – $p \leq 0,05$; ^^ – $p \leq 0,01$; ^^^ – $p \leq 0,005$; ^^^^^ – $p \leq 0,001$. Достоверность различий показателей здоровых испытуемых и пациентов с СКС в аналогичных возрастных группах: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,005$; **** – $p \leq 0,001$.

(БТЛД), тест на память «12 слов», тест на называние литеральных и категориальных ассоциаций, тест на зрительную память Бентона, тест последовательного соединения цифр и букв, Бостонский тест называния, тест повторения цифр в прямом и обратном порядке, проба на конструктивный праксис «кубик» (пациента просили нарисовать объемную геометрическую фигуру куба, при невозможности самостоятельного выполнения задания пациенту предлагалось срисовать фигуру куба), графомоторная проба «забор», тест на символично-цифровое кодирование. В группе пациентов с СКС проводилась клиническая оценка эмоционально-аффективных расстройств. Результаты обследования заносились в индивидуальную формализованную карту пациента и в дальнейшем подвергались статистической обработке с использованием стандартного пакета SPSS v.17. Для анализа значимых отличий между двумя выборками использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Для анализа связи между различными переменными использовался корреляционный анализ Спирмена.

Результаты

Для анализа влияния возрастного фактора на показатели нейропсихологического исследования пациенты были разделены на 2 возрастные группы. В группу от 45 до 59 лет вошло 84 человека (средний возраст 48,1±8,54 года), в группу от 60 до 74

лет (средний возраст 66,8±4,3 года) вошло 66 человек. По уровню образования, половому соотношению группы не различались. Сравнение результатов нейропсихологического исследования этих групп показало (табл.1), что пациенты среднего возраста достоверно лучше справлялись с большей частью заданий, чем пациенты пожилого возраста за исключением КШОПС, БТЛД и теста Бентона (см. табл.1). При сравнении аналогичных возрастных групп здоровых испытуемых было выявлено, что более молодые люди лучше справляются с рядом тестов, хотя и меньшим, чем пациенты с СКС (см. табл.1). У здоровых испытуемых отсутствовали возрастные различия по показателям литеральных ассоциаций, тесту рисования часов и ТМТ части А, имевшиеся у пациентов с СКС. Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с СКС и здоровых испытуемых в аналогичных возрастных группах показало, что пациенты среднего возраста были достоверно старше здоровых испытуемых той же возрастной группы, но при этом они лучше выполняли тест последовательного соединения цифр и букв, больше называли категориальных ассоциаций, но статистически достоверно хуже справились с тестом соединения цифр и назвали самостоятельно меньше слов при отсроченном воспроизведении теста на память «12 слов» (см. табл.1). При этом значимых различий в группах пожилого возраста не было.

Table 1.

The comparison of neuropsychological markers of patients with SCD and healthy control in different age groups.

Neuropsychological markers	Age groups			
	Patients with SCD		Healthy control	
	1 group (45–59 years)	2 group (60–74 years)	1 group (45–59 years)	2 group (60–74 years)
Numer of patients	84	66	35	57
Sex	male 30 (36%) female 54 (64%)	male 16 (24,2%) female 50 (75,8%)	male 9 (25,7%) female 26 (74,3%)	male 19 (33,3%) female 38 (66,7%)
Age	48,19 ± 8,54 ^{xxxx}	66,80 ± 4,33 ^{^^^^}	55,1 ± 2,9 ^{****}	66,9 ± 3,8
Literal associations	16,51 ± 4,82	14,78 ± 4,41 ^{^^}	15,7 ± 3,03	15,6 ± 3,0
Categorical associations	19,18 ± 4,37 ^{xxx}	17,59 ± 4,06 [^]	17,1 ± 2,9 [*]	16,8 ± 2,8
Clock drawing test	9,75 ± 0,83	9,31 ± 1,05 ^{^^^^}	9,7 ± 0,4	9,5 ± 0,5 [*]
TMT part A ¹ , (sec)	38,49 ± 13,33 ^{xx}	54,93 ± 40,09 ^{^^^^}	45,6 ± 10,2	49,9 ± 9,5
TMT part B ² , (sec)	102,30 ± 52,37 ^{xx}	145,40 ± 64,53 [^]	134,4 ± 32,4 [*]	153,4 ± 18,9
MMSE ³	29,42 ± 0,71	29,28 ± 0,82	29,3 ± 0,8	29,4 ± 0,8
FAB ⁴	17,50 ± 0,73	17,39 ± 0,73	17,40 ± 0,7	17,2 ± 0,8
Benton test	11,73 ± 1,90	11,50 ± 1,22	13,0 ± 1,6	12,8 ± 2,2
12 words (no prompt) ⁵	9,42 ± 1,41 ^{xxx}	8,54 ± 1,29 [^]	10,0 ± 0,9 ^{****}	8,9 ± 1,3
12 words with categorical hint ⁶	2,44 ± 1,24 ^{xxx}	3,36 ± 1,62 [^]	1,9 ± 0,9 ^{****}	3,0 ± 1,4

Note: ¹ – Trial making test, part A; ² – Trial making test, part B; ³ – MMSE – Mini-Mental State Examination; ⁴ – FAB – Frontal Assessment Battery; ⁵ – 12 words delayed repetition without prompt; ⁶ – 12 words with categorical hint.

Statistically significant difference of healthy control in age groups: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,005$; **** – $p \leq 0,001$. Statistically significant difference of SCD patients in age groups: ^ – $p \leq 0,05$; ^^ – $p \leq 0,01$; ^^^ – $p \leq 0,005$; ^^^^^ – $p \leq 0,001$. Statistically significant difference between groups with SCD and healthy in same age groups: * – $p \leq 0,05$; xx – $p \leq 0,01$; xxx – $p \leq 0,005$; xxxx – $p \leq 0,001$.

При корреляционном анализе нейропсихологических показателей пациентов с СКС с возрастом были обнаружены умеренные отрицательные корреляции результатов выполнения ТМТ части «А» и «В» ($r = 0,469$, $p \leq 0,001$ и $r = 0,524$, $p \leq 0,001$). Значимых корреляций возраста с показателями памяти не было. У здоровых испытуемых корреляционный анализ показал большее число статистически достоверных умеренных корреляций с рядом показателей. Было обнаружено, что с возрастом отрицательно коррелировали проба на динамический праксис из БТЛД ($r = -0,516$, $p \leq 0,0001$), общий балл БТЛД ($r = -0,339$, $p \leq 0,001$), ТМТ часть «В» ($r = 0,407$, $p \leq 0,007$), тест на память «12 слов» как при непосредственном, так и отсроченном воспроизведении ($r = -0,532$, $p \leq 0,0001$ и $r = -0,351$, $p \leq 0,001$), тест повторения цифр в прямом и обратном порядке ($r = -0,490$, $p \leq 0,039$ и $r = -0,479$, $p \leq 0,044$).

Был проведен анализ нейропсихологических показателей в зависимости от пола. Среди всех пациентов с СКС группы женщин (103 пациентки, средний возраст 60,8 ± 10,6 года) и мужчин (47 пациентов, средний возраст 59,7 ± 9,7 года) по возрасту и уровню образования достоверно не различались. По данным нейропсихологического исследования женщины достоверно лучше ($p \leq 0,017$) выполняли тест символично-цифрового кодирования – (43,9 ± 10,3) и (36,0 ± 7,9). Также у женщин отмечался достоверно выше ($p \leq 0,037$) балл по шкале депрессии Бэка (18,2 ± 7,6) по сравнению с мужчинами (12,3 ± 7,3) –

$p \leq 0,037$. Здоровые женщины имели небольшое, но статистически достоверное преимущество перед мужчинами по показателю «ориентировка во времени» (5,00 к 4,9 соответственно, $p < 0,03$), а также женщины несколько лучше выполняли задание на абстрагирование, о чем свидетельствовала разница по показателю «концептуализация» БТЛД (женщины – 2,9 балла, мужчины – 2,6 баллов, $p < 0,02$) и лучше справлялись с пробой на динамический праксис «кулак-ребро-ладонь» (женщины – 2,8 балла, мужчины – 2,3 балла, $p < 0,02$).

Было проведено сравнение нейропсихологических показателей пациентов в зависимости от наличия сердечно-сосудистых факторов риска. Для исключения влияния возрастного фактора проведено сравнение сходных по возрасту групп: 24 пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска (средний возраст 66,62 ± 2,78 года) и 29 пациентов без них (средний возраст 64,9 ± 4,47 года).

На основании клинической оценки эмоционального состояния пациентов с СКС были выделены группа с эмоциональными расстройствами и группа без эмоциональных расстройств.

Группа без ЭР включала 52 пациента – 26 мужчин (41,9%) и 36 женщин (58,1%), средний возраст которых составил 59,37 ± 12,31 года. Группа с ЭР включала 98 человек, среди пациентов было 76 женщин (77,6%) и 22 мужчин (22,4%), средний возраст группы составил 56,38 ± 12,31 года.

Среди пациентов с ЭР женщин отмечалось достоверно ($p \leq 0,02$) больше (78%) по сравнению с группой без ЭР (58%). По нейропсихологическим показателям группы статистически достоверно не различались. Корреляционный анализ нейропсихологических характеристик и показателей тревоги и депрессии не выявил значимых корреляций нейропсихологических показателей в этих группах.

Обсуждение

Субъективное снижение когнитивных функций может быть связано с различными состояниями, такими как нормальное старение, эмоциональные нарушения, доклинические и начальные проявления БА, различные неврологические расстройства и другие. По данным ряда исследований распространенность СКС увеличивается с возрастом [25–30]. По нашим данным наиболее значимыми отличиями группы здоровых людей пожилого возраста от группы здоровых среднего возраста были снижение показателей памяти в тесте на запоминание 12 слов, а также некоторое ухудшение выполнения теста на соединение цифр и букв, отражающее снижение управляющих функций. Корреляционный анализ подтвердил связь возраста с состоянием этих когнитивных функций. У пациентов с СКС палитра связанных с возрастом снижением когнитивных функций разнообразнее – она включает показатели управляющих, речевых функций, конструктивный праксис. При этом наибольшие различия касались управляющих функций – теста рисования часов и теста на соединение цифр, тогда как степень достоверности различий по тесту запоминания 12 слов была наименьшей. Последнее обстоятельство может быть связано с ухудшением памяти пациентов среднего возраста, на фоне которого возрастная динамика выражена меньше. Важно, что при СКС возрастное когнитивное снижение касается большего числа функций, чем у здоровых – в том числе – управляющих, речевых и конструктивных, хотя, как правило, сами пациенты предъявляют жалобы на ухудшение памяти. Корреляционный анализ выявил значимую статистическую связь возраста у пациентов с СКС только с тестом соединения цифр и цифр и букв. В то время, как у здоровых испытуемых получены отрицательные корреляции с возрастом показателей, отражающих динамический праксис, внимание, память и управляющие функции. По-видимому, исходное более значимое снижение когнитивных функций в среднем возрасте и нивелирует отрицательную возрастную динамику.

Определенный интерес представляют гендерные особенности СКС. Анализируя гендерные различия, J. Holmen и соавт. [31] не обнаружили четких различий между мужчинами и женщинами, хотя здоровые мужчины испытывали несколько большие трудности при выполнении некоторых когнитивных тестов. По нашим данным в общей группе пациентов с СКС женщин оказалось более чем в 2 раза больше, чем мужчин. Это могло бы дать основания к предположению о большей подверженности женщин к когнитивному снижению, тем более, что в группе пожи-

лого возраста женщин больше, чем мужчин в 3 раза. Однако, сравнительный анализ когнитивных характеристик в разных гендерных группах выявил различия, касающиеся лишь выполнения теста символично-цифрового кодирования. То же, в общем, касается и группы здоровых. При этом важным отличием группы женщин от мужчин была достоверно более высокая представленность показателя депрессии по шкале Бэка. Это дает основания предполагать зависимость когнитивного снижения от наличия депрессии, чему есть подтверждения в литературе [15–18]. В ряде исследований было показано, что жалобы на снижение памяти у более молодых людей ассоциировались с тревожностью или депрессией, тогда как жалобы на забывчивость у пожилых людей, могут отражать фактическое ухудшение или снижение их когнитивного статуса [22, 29]. Однако, проведенное нами сравнение подгрупп пациентов с СКС и легкими эмоционально-аффективными расстройствами и без последних значимых различий показателей когнитивных функций не обнаружило. Это указывает на вторичность легких эмоционально-когнитивных изменений при СКС, обусловленных субъективной реакцией на наличие когнитивного снижения. Хорошо известная большая подверженность женщин эмоциональному реагированию объясняет и их большую представленность в общей группе пациентов.

Швейцарские исследователи провели сравнение пациентов с СКС и умеренными когнитивными расстройствами (УКР) и обнаружили, что жалобы в обеих группах пациентов схожи, и очень часто помимо жалоб на нарушение памяти, пациенты предъявляют жалобы депрессивного плана [15]. Было выявлено, что количество когнитивных жалоб возрастает со снижением когнитивных функций при СКС [32, 33]. В данном исследовании не было получено данных о связи депрессии с когнитивными нарушениями, также, как и в нашей работе. Хотя в ряде других работ была выявлена отрицательная корреляция наличия депрессивных симптомов с когнитивными функциями у здоровых испытуемых среднего и пожилого возраста, что расценивается как фактор риска деменции [16].

Учитывая связь пожилого возраста с отягощенностью сердечно-сосудистыми факторами риска, можно было бы предполагать их некоторую роль в ухудшении когнитивных функций при СКС у пожилых людей. Однако, сравнение групп пациентов с наличием этих факторов риска и без них никаких достоверных отличий не выявило. Это может быть связано с относительно благополучной по состоянию сердечно-сосудистой системы группой наших пациентов, небольшим их числом. Вероятно, при увеличении возраста этот фактор может играть более значимую роль.

Таким образом, анализ возможного влияния возрастного, гендерного факторов, сопутствующих эмоциональных и сердечно-сосудистых изменений на когнитивные функции у пациентов с СКС среднего и пожилого возраста показал ведущее значение увеличения возраста. При этом общая картина возрастного когнитивного снижения у пациентов с СКС

не ограничивается ухудшением памяти, а затрагивает и другие когнитивные функции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование выполнено при поддержке компании Мерц фарма.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jessen F., Amariglio R.E., van Boxtel M. et al. A conceptual framework for research subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease // *Alzheimer's Dement.* 2014. Vol. 10. No 6. P. 844–852.
2. Reisberg B., Shulman M.B., Torossian C., et al. Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimers Dement.* 2010; 6: 11–24;
3. Jessen F., Wiese B., Bickel H., Eiffländer-Gorfer S., Fuchs A., Kaduszkiewicz H., Köhler M., Luck T., Mösch E., Pentzek M., Riedel-Heller S.G., Wagner M., Weyerer S., Maier W., van den Bussche H. for the AgeCoDe Study Group. Prediction of dementia in primary care patients. *PLoS One.* 2011; 6.
4. Amieva H., Le Goff M., Millet X., et al. Prodromal Alzheimer's disease: Successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol.* 2008; 64: 492–498;
5. Dufouil C., Fuhrer R., Alperovitch A. Subjective cognitive complaints and cognitive decline: Consequence or predictor? The epidemiology of vascular aging study. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53: 616–621.
6. Mitchell A.J., Beaumont H., Ferguson D., et al. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: Meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2014; 6: 1–13
7. Jessen F., Feyen L., Freymann K., et al. Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment. *Neurobiol Aging.* 2006; 27: 1751–1756;
8. Saykin A.J., Wishart H.A., Rabin L.A. et al. Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that of amnesic MCI. *Neurology.* 2006; 67: 834–842;
9. Striepens N., Scheef L., Wind A., et al. Volume loss of the medial temporal lobe structures in subjective memory impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010; 29: 75–81.
10. Mosconi L., De Santi S., Brys M. et al. Hypometabolism and altered cerebrospinal fluid markers in normal apolipoprotein E E4 carriers with subjective memory complaints. *Biol Psychiatry.* 2008; 63: 609–618.
11. Perrotin A., Mormino E.C., Madison C.M. et al. Subjective cognition and amyloid deposition imaging: A Pittsburgh Compound B positron emission tomography study in normal elderly individuals. *Arch Neurol.* 2012; 69: 223–229;
12. Amariglio R.E., Mormino E.C., Pietras A.C., et al. Subjective cognitive concerns, amyloid-b, and neurodegeneration in clinically normal elderly. *Neurology.* 2015; 7; 85 (1): 56–62.
13. van Harten A.C., Visser P.J., Pijnenburg Y.A. et al. Cerebrospinal fluid Aβ42 is the best predictor of clinical progression in patients with subjective complaints. *Alzheimers Dement.* 2013; 9: 481–487.
14. Edmonds E.C., Delano-Wood L., Galasko D.R. et al. Subtle Cognitive Decline and Biomarker Staging in Preclinical Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2015 July 9; 47 (1): 231–242. doi:10.3233/JAD-150128.
15. Grambaite R., Hessen E., Auning E. et al. Correlates of Subjective and Mild Cognitive Impairment: Depressive Symptoms and CSF Biomarkers. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 2013; 3: 291–300.
16. Brevik E.J., Eikeland R.A., Lundervold A.J.: Subthreshold depressive symptoms have a negative impact on cognitive functioning in middle-aged and older males. *Front Psychol* 2013; 4: 309.
17. Hohman T.J., Beason-Held L.L., Lamar M., Resnick S.M. Subjective Cognitive Complaints and Longitudinal Changes in Memory and Brain Function. *Neuropsychology.* 2011 January ; 25 (1): 125–130.
18. Caracciolo B., Gatz M., Xu W. et al. Differential distribution of subjective and objective cognitive impairment in the population: A nationwide twin-study. *J. Alzheimers Dis.* 2012 ; 29 (2): 393–403.
19. Zakharov V.V., Yakhno N.N. Syndrome of mild cognitive impairment in old age – diagnosis and treatment. *RMJ* 2004; 10: 573–576. Russian (Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных нарушений в пожилом возрасте – диагностика и лечение. *РМЖ* 2004; 10: 573–6).
20. Yakhno N.N., Preobrazhenskaya I.S., Zakharov V.V., et al. Prevalence of cognitive impairments in neurological diseases: Analysis of the activities of a specialized outpatient reception office. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2012; 4 (2): 30–4. (In Russ.). (Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В. и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012; 4 (2): 30–34.)
21. Reisberg B., Gauthier S. Current evidence for subjective cognitive impairment (SCI) as the pre-mild cognitive impairment (MCI) stage of subsequently manifest Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* 2008; 20: 1–16.
22. Reisberg B., Prichep L., Mosconi L., et al. The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2008; 4: S98–108
23. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Koberskaya N.N., et al. Premiled (subjective and light) cognitive disorders. *Nevrol. Journal* 2017; 4: 198–204. Russian (Яхно Н.Н., Захаров В.В., Коберская Н.Н., и др. «Предумеренные» (субъективные и легкие) когнитивные расстройства. *Неврол. журнал* 2017; 4: 198–204.).
24. Zakharov V.V., Voznesenskaya T.G. Neuropsychiatric disorders: diagnostic tests. 2nd ed. – M.: MEDPress-inform, 2013. – 320 p. Russian (Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 320 с).
25. Ponds R.W., Commissaris K.J., Jolles J. Prevalence and covariates of subjective forgetfulness in a normal population in The Netherlands. *Int J Aging Hum Dev.* 1997; 45: 207–21.
26. Zakharov V.V., Savushkina I.Yu., Mkhitarian E.A., et al. Age dynamics of cognitive functions in persons 50–85 years. *Adv. geront.* 2017. Vol. 30. No 3. P. 450–456. Russian (Захаров В.В., Савушкина И.Ю., Мхитарян Э.А., и др. Возрастная динамика когнитивных функций у лиц 50–85 лет. *Успехи геронтол.* 2017. Т. 30. № 3. С. 450–456).
27. Zakharov V.V. Cognitive disorders without dementia: classification, underlying causes and treatment. Effective pharmacotherapy. 2016; 1: 22–30. Russian (Захаров В.В. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение. *Эффективная фармакотерапия.* 2016; 1: 22–30).
28. Jonker C., Geerlings M.I., Schmand B. Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000; 15: 983–991.
29. Caselli R. J. et al. Subjective Cognitive Decline: Self and Informant Comparisons. *Alzheimers Dement.* 2014 January; 10(1).
30. Jonker C., Geerlings M.I., Schmand B. Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000; 15: 983–91.
31. Holmen J., Le M., Midthjell K., et al. Gender differences in subjective memory impairment in a general population: the HUNT study, Norway. *BMC Psychology.* 2013; 1
32. Mendonça M.D., Alves L., Bugalho P. From Subjective Cognitive Complaints to Dementia: Who is at Risk?: A Systematic Review. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2016; 31 (2): 105–114.
33. Kaup A.R., Nettiksimmons J., LeBlanc E.S., et al. Memory complaints and risk of cognitive impairment after nearly 2 decades among older women. *Neurology.* 2015; 85 (21): 1852–1858.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018
УДК 616.62

Суворова В.А., Антипенко Е.А.

НЕМОТОРНЫЕ СИМПТОМЫ ПРИ ФОКАЛЬНЫХ МЫШЕЧНЫХ ДИСТОНИЯХ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 603126, Нижний Новгород, Россия

Цель исследования – Проанализировать структуру и выраженность немоторных проявлений у пациентов с фокальными мышечными дистониями.

Материал и методы. Обследованы 40 больных с фокальными мышечными дистониями. Оценивали выраженность немоторных симптомов: психические расстройства, сенсорные симптомы, инсомния, вегетативные нарушения, астенический синдром с использованием соответствующих шкал астении. **Результаты.** Немоторные симптомы являются неизменными спутниками моторных проявлений дистонического гиперкинеза, их роль в формировании клинической картины мышечных дистоний требует уточнения. Немоторные симптомы могут представлять собой терапевтическую мишень для лечения дистонии.

Ключевые слова: фокальные мышечные дистонии, астения, тревога, депрессия, нарушение сна, вегетативные нарушения, сенсорные симптомы, боль.

Для цитирования: Суворова В.А., Антипенко Е.А. Немоторные проявления фокальных мышечных дистоний. *Неврологический журнал* 2018; 23 (4): 190–194 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-3-190-194>.

Для корреспонденции: Суворова Варвара Андреевна, аспирант кафедры неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: svavarya@mail.ru

Suvorova V.A., Antipenko E.A.

NON-MOTOR SYMPTOMS BY FOCAL MUSCULAR DYSTONIA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation^ Nizhnyi Novgorod, 603126, Russia

Objective. The purpose of the study is to analyze the structure and severity of non-motor manifestations in patients with focal muscular dystonia.

Material and methods. 40 patients with focal muscular dystonia were examined. Expression of non-motor symptoms was assessed: psychoemotional disorders, sensory symptoms, insomnia, autonomic disorders, asthenic syndrome using appropriate scales. Asthenia. **Results.** Non-motor symptoms are invariable companions of motor manifestations of dystonic hyperkineses, their role in the formation of the clinical picture of muscular dystonia needs to be clarified. Non-motor symptoms may be a therapeutic target for the treatment of dystonia.

Key words: focal muscular dystonia, asthenia, anxiety, depression, sleep disturbances, autonomic disorders, sensory symptoms, pain, non-motor symptoms.

For citation: Suvorova V.A., Antipenko E.A. Non-motor symptoms by focal muscular dystonia. . *Nevrologicheskiy Zhurnal (Neurological Journal)* 2018; 23 (4): 190–194 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-3-190-194>.

For correspondence: Varvara A. Suvorova, Graduate student of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation , E-mail: svavarya@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Suvorova V.A orcid.org/0000-0003-4844-5589

Antipenko E.A. orcid.org/0000-0002-8972-9150

Received 03.04.18

Accepted 05.09.18

В последние несколько лет появляется все больше публикаций посвященных немоторным проявлениям двигательных расстройств. Несмотря на то, что мышечные дистонии занимают третье место по частоте среди всех расстройств движения, уступая только болезни Паркинсона и эссенциальному тремору [1], вклад немоторных проявлений в развитие этого заболевания изучен недостаточно. Рядом ис-

следователей установлено, что пациенты с фокальными дистониями также страдают от депрессии, тревоги, нарушений сна, хронических болей, когнитивных нарушений [2, 3].

Известно, что одним из частых немоторных проявлений является болевой синдром [4]. По данным Т. Pekmezovic и соавт., на ощущение боли жалуются до 70% пациентов с цервикальной дистонией и до

30% больных с другими вариантами фокальных дистоний, например, с писчим спазмом [5].

Значительными дезадаптирующими немоторными симптомами фокальных мышечных дистоний являются тревожные и депрессивные расстройства. Выявленные в результате фундаментальных исследований нарушения нейромедиаторного обмена в корково-лимбико-стриарной системе поддерживают растущий интерес к психоневрологическим отклонениям у пациентов с первичными мышечными дистониями [6]. По данным литературы, распространенность тревожных расстройств у пациентов с фокальными мышечными дистониями колеблется от 43% до 74% [7, 8]. Депрессивные расстройства встречаются достоверно чаще у пациентов с фокальными дистониями по сравнению со здоровыми лицами [9]. Тяжесть депрессии у большинства пациентов не коррелирует с тяжестью дистонии, в связи с чем предполагается первичный характер депрессии, только в одном исследовании [10] выявлена корреляция между тяжестью дистонического гиперкинеза и выраженностью депрессии. У части пациентов депрессия может развиваться вторично в связи с двигательными гиперкинезами и хроническим болевым синдромом. Это подтверждается улучшением настроения при успешном лечении дистонии [11].

Менее ясна картина расстройств сна у пациентов с фокальными дистониями. По данным Питсбургского опросника качества сна было выявлено, что у пациентов с фокальной дистонией качество сна было хуже чем у здоровых, однако эти нарушения никак не коррелировали с тяжестью дистонии. Была обнаружена корреляция диссомнии с депрессией, в связи с чем предполагается, что нарушения сна частично могут иметь вторичный характер [12].

Цель исследования: Проанализировать структуру и выраженность немоторных проявлений у пациентов с фокальными мышечными дистониями.

Материал и методы

Наблюдалось 40 пациентов с диагнозом фокальной мышечной дистонии в возрасте от 19 до 69 лет (средний возраст – 50 ± 13 лет). Среди пациентов было 24 женщины и 16 мужчин. Диагноз цервикальной дистонии был установлен у 23 человек, диагноз блефароспазма у 17 человек. 28 человек имели инвалидность – 19 человек имели III группу и 9 человек – II группу инвалидности. Длительность заболевания составила 10 ± 8 лет.

В обследование были включены сбор анамнеза, оценка соматического и неврологического статусов, в том числе с помощью шкал, оценивающих выраженность мышечной дистонии: «Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale» (TWSTRS) [13] для оценки цервикальной дистонии и «Jankovic Rating Scale» (JRS) [14] для оценки выраженности блефароспазма. Для исследования интенсивности боли использовалась Визуальная аналоговая шкала боли; для оценки психоэмоциональных нарушений – шкала тревоги и депрессии Гамильтона, Госпитальная шкала тревоги и депрессии, шкала самооценки

Спилбергера; для оценки выраженности астенического синдрома использовалась шкала астении MFI-20; качество ночного сна оценивалось по Анкете качества ночного сна.

Для статистической обработки полученных данных использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0 («StatSoft, Inc.», США). Для характеристики представленных данных использовались критерии описательной статистики. При распределении, отличном от нормального, данные представлялись в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей – Me (25%; 75%). Для исследования взаимосвязи признаков применялся метод ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

У обследованных пациентов выраженность цервикальной дистонии по шкале TWSTRS составила 34,0 [23;46] балла, выраженность блефароспазма по шкале JRS составила 7,4 [7; 8] балл. У 22 пациентов (55%) ведущей жалобой являлся болевой синдром. При этом в 47% случаев болевой синдром был первым симптомом заболевания. Среди пациентов с блефароспазмом 10 человек (58%) жаловались на головную боль, выраженность которой по ВАШ составила 6 [5; 7] баллов и соответствовала диагностическим критериям хронической головной боли напряжения. Все 17 пациентов с блефароспазмом предъявляли жалобы на те или иные сенсорные симптомы: дискомфорт, жжение, резь в глазах, слезотечение, боль и тяжесть в области орбиты. Жалобы на боли в области шеи предъявляли 12 из 23 пациентов (52%) с цервикальной дистонией, выраженность болевого синдрома по ВАШ составила 6,8 [6;8] балла. Следует отметить, что выраженный болевой синдром значительно ограничивал повседневную активность пациентов, их самообслуживание, снижал работоспособность. Данный аспект оценивался по третьей части шкалы TWSTRS «Шкала интенсивности боли», максимально возможное количество баллов составляет 20. Средний балл у обследованных пациентов составил 12 [7; 17], что свидетельствует о высоком дезадаптирующем влиянии болевого синдрома на пациента.

Число пациентов, имеющих нарушения сна и не имеющих проблем со сном, разделилось практически поровну. У 17 человек (42,5%) имелась инсомния, а 23 человека (57,5%) не испытывали проблем со сном. Среди наиболее частых жалоб в отношении сна были трудности при засыпании, ранние пробуждения, неудовлетворенность качеством сна. По анкете оценки качества ночного сна средний балл составил 18,7 [18; 21] балла при норме 18 баллов.

При анализе уровня тревоги по Госпитальной шкале тревоги и депрессии выявлено, что уровень тревоги соответствовал субклиническому у 10 человек (25%), клиническому у 16 человек (40%), у 14 человек (35%) отсутствовало тревожное расстройство. Средний балл при этом составил 9,5 [6; 13] балла. По шкале тревоги Гамильтона среднее значение составило 21,0 [10; 31] балла, что соответствует среднему

уровню тревоги. Тревожное расстройство по шкале тревоги Гамильтона отсутствовало у 13 пациентов (32,5%), тревога средней тяжести наблюдалась у 15 человек (37,5%) и тревожное расстройство тяжелой степени было диагностировано у 12 человек (30%). Оценка уровня тревоги с использованием более чувствительной шкалы самооценки Спилберга позволила оценить личностную и реактивную тревогу. Отсутствие реактивной тревоги наблюдалось у 10 пациентов (25%), реактивная тревожность средней степени тяжести была диагностирована у 18 пациентов (45%), а реактивная тревога тяжелой степени выявлена у 12 пациентов (30%). Несколько иная картина складывается при оценке распространенности личностной тревоги. Так, отсутствие личностной тревоги выявлено у 7 человек (17,5%), личностная тревога средней тяжести диагностирована у 16 человек (40%), а тяжелое тревожное расстройство у 17 человек (42,5%). Средний балл реактивной тревожности составил 34 [24; 44] балла, средний балл личностной тревоги составил 44,8 [34; 54] балла. Более выраженная личностная тревожность может свидетельствовать о первичном характере тревожных расстройств у пациентов с дистониями.

При анализе уровня депрессии средний балл по Госпитальной шкале тревоги и депрессии составил 8,1 [5; 11] балла, при этом депрессивное расстройство отсутствовало у 17 пациентов (42,5%), субклиническая депрессия выявлена у 12 пациентов (30%), а клиническая депрессия диагностирована у 11 человек (27,5%). По шкале депрессии Гамильтона средний балл был 8,8 [3; 12], что соответствует субклинической депрессии. Структура депрессивного расстройства по данной шкале была следующая: 16 человек (40%) не имели депрессивного расстройства, легкое депрессивное расстройство имели 18 человек (45%), у 4 пациентов (10%) было диагностировано депрессивное расстройство средней тяжести, у 2 пациентов (5%) – тяжелое.

При обследовании пациентов с помощью Субъективной шкалы оценки астении MFI-20 обращала на себя внимание значительная распространенность астенического синдрома – его имели 24 (60%) пациента. Средний балл выраженности астении составил 60,3 [53; 71] (нормой считается 30 баллов). При анализе субшкал обращала на себя внимание выраженность психической астении, средний балл составил 14 [8; 16], и физической астении 13 [11; 14] балла.

Нами не было выявлено существенных различий в частоте встречаемости и структуре немоторных проявлений у пациентов с цервикальной дистонией и блефароспазмом (табл.1).

При анализе корреляций, оцененных с помощью критерия Спирмена, установлено, что достоверную взаимосвязь с выраженностью гиперкинеза, как у пациентов с цервикальной дистонией, так и у пациентов с блефароспазмом, имеют вегетативные нарушения $r=0,589$ ($p<0,05$) и болевой синдром $r=0,672$ ($p<0,05$), отрицательная корреляция установлена с инсомнией $r=-0,6$ ($p<0,05$).

Обсуждение

Полученные нами данные о распространенности болевого синдрома у пациентов с фокальными мышечными дистониями, совпадают с данными литературы. Так О.Р. Орлова указывает, что болевой дебют цервикальной дистонии встречается почти у 50% пациентов с цервикальной дистонией. На боль в шейной, затылочной и плечевой области жалуется 75% пациентов с цервикальной мышечной дистонией. Кроме того в 76,6% случаев предвестниками блефароспазма являются сенсорные симптомы: сухость, жжение, ощущение «песка» в глазах, раздражение кожи и слизистых оболочек. В исследовании 2015 г. Н.В. Логиновой и Ю.В. Каракуловой получены схожие данные: на болезненность мышц шеи жаловались все пациенты с цервикальными дистониями, притом у 42,4% был диагностирован умеренный, а у

Таблица 1.

Немоторные симптомы у пациентов с цервикальной дистонией и блефароспазмом

Немоторные симптомы	Цервикальная дистония (всего 23 пациента)		Блефароспазм (всего 17 пациентов)		Фокальная дистония (всего 40 пациентов)	
	абсолютные числа	относительные числа	абсолютные числа	относительные числа	абсолютные числа	относительные числа
Боль	12	52,1%	10	58,8%	22	55,1%
Тревога (шкала Гамильтона)	15	65,2%	12	70,5%	27	67,5%
Реактивная тревога (шкала Спилберга)	16	69,5%	14	82,3%	30	75%
Личностная тревога (шкала Спилберга)	20	86,9%	13	76,4%	33	82,5%
HADS тревога	17	73,9%	9	52,9%	26	65%
HADS депрессия	14	60,8%	9	52,9%	23	55%
Депрессия (шкала Гамильтона)	15	65,2%	9	52,9%	24	57,5%
Инсомния	10	43,4%	7	41,1%	17	42,5%
Вегетативные нарушения	18	78,2%	12	70,5%	30	75%
Астения	17	73,9%	7	41,1%	17	42,5%

Table 1.

Non-motor symptoms by patients with cervical dystonia and blepharospasm

Non-motor symptoms	Cervical dystonia (total 23 patients)		Blepharospasm (total 17 patients)		Focal dystonia (total 40 patients)	
	absolute number	relative number	absolute number	relative number	absolute number	relative number
Pain	12	52,1%	10	58,8%	22	55,1%
Anxiety (Hamilton scale)	15	65,2%	12	70,5%	27	67,5%
Reactive anxiety (Spielberg scale)	16	69,5%	14	82,3%	30	75%
Personal anxiety (Spielberg scale)	20	86,9%	13	76,4%	33	82,5%
HADS anxiety	17	73,9%	9	52,9%	26	65%
HADS depression	14	60,8%	9	52,9%	23	55%
Depression (Hamilton scale)	15	65,2%	9	52,9%	24	57,5%
Insomnia	10	43,4%	7	41,1%	17	42,5%
Autonomic disorders	18	78,2%	12	70,5%	30	75%
Asthenia	17	73,9%	7	41,1%	17	42,5%

27% – выраженный болевой синдром [16]. Средний балл по шкале ВАШ в данном исследовании составил $6,04 \pm 1,08$ балла, в то время как в нашем исследовании средний балл по ВАШ у пациентов с цервикальной дистонией составил 6,8 [6; 8] балла.

По данным литературы нарушения сна у пациентов с фокальными мышечными дистониями колеблется от 40 до 70% [16, 17]. Мы обнаружили нарушения сна у 42,5% пациентов, а 57,5% не испытывали проблем с засыпанием. Такой разброс данных, вероятно, связан с проведением сопутствующей медикаментозной терапией бензодиазепинами, антидепрессантами, миорелаксантами. В исследовании, проведенном J.Yang, пациенты с цервикальной дистонией чаще предъявляли жалобы на качество сна, нежели пациенты с блефароспазмом [18]. В нашем исследовании подобной тенденции не отмечалось.

Распространенность психоэмоциональных расстройств среди пациентов с фокальными мышечными дистониями изучалась рядом российских и зарубежных исследователей [18, 19, 20, 21]. В исследовании R. Morigaki и соавт. было выявлено, что около 43% пациентов с фокальными мышечными дистониями имели психические расстройства: панические атаки были диагностированы у 7,3% пациентов, агорафобия у 21,4%, социальные фобии у 28,6%, общая тревога у 35,7%, биполярное аффективное расстройство у 7,1%, а депрессия у 14,3% [23]. В нашем исследовании распространенность тревожных расстройств с использованием разных шкал соответствовала 40% по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (учитывалась только клинически выраженная тревога), 67,5% по шкале тревоги Гамильтона; по шкале самооценки Спилберга реактивная тревога обнаружена у 75% пациентов, а личностная – у 82%. Полученные данные практически полностью идентичны данным, полученным в исследовании С.А. Лихачева и соавт. [22]. По данным R. Morigaki

и соавт., выраженность депрессивного расстройства соответствовала легкому депрессивному эпизоду в 50% наблюдений, в 21,4% имелся умеренно выраженный и 21,4% тяжелый [23]. При использовании шкалы депрессии Гамильтона в нашем исследовании были получены схожие результаты: легкая депрессия была выявлена в 40% случаев, а умеренно выраженная – в 10%.

Таким образом, в разных исследованиях разные авторы получают сопоставимые данные, что говорит о том, что немоторные симптомы являются неотъемлемой частью клинической картины фокальных мышечных дистоний. По-видимому, их возникновение тесно связано с патофизиологическим механизмом формирования дистонического гиперкинеза. Взаимовлияние моторных и немоторных проявлений дистонии требует дальнейшего уточнения, однако, гипотетически коррекция немоторных проявлений может быть перспективна в отношении повышения эффективности лечения этой категории пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа не имела финансирования.

ЛИТЕРАТУРА:

(пп 1–7, 9–14, 17–20, 23 см. REFERENCES)

8. Роль стресса в формировании клинической картины фокальной дистонии/ В.А. Суворова [и др.]. – Медицинский альманах – 2017; 5; 89-91 [Rol' stressa v formirovanii klinicheskoy kartiny fokal'noj distonii/ V.A. Suvorova [i dr.]. – Medicinskij al'manah – 2017; 5; 89-91 (in Russian)]
15. Орлова О.Р. Фокальные дистонии: современные подходы к диагностике и возможности ботулинотерапии. Нервные болезни 2016; 4; 3-12; Orlova O.R. Fokal'nye distonii: sovremennye podhody k diagnostike i vozmozhnosti botulinoterapii. Nervnye bolezni 2016; 4; 3-12 (Russian)
21. Логинова Н.В., Каракулова Ю.В. Коморбидность болево-

го синдрома и эмоциональных расстройств у пациентов со спастической кривошеей. Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6; Loginova N.V., Karakulova Ju.V. Komorbidnost' bolevoogo sindroma i jemocional'nyh rasstrojstv u pacientov so spasticheskoj krivosheej. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. – 2015. – № 6. (in Russian)

22. Лихачев С. А., Чернуха Т.Н., Тарасевич Е.В. Эмоциональные и личностные особенности пациентов с мышечными дистониями - Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117 (12): 4-12 DOI: 10.17116/jnevro20171171214-12; Likhachev S. A., Chernukha T.N., Tarasevich E. V. Emotsional'nye i lichnostnye osobennosti patsientov s myshechnymi distoniyami - Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2017; 117 (12): 4-12 DOI:10.17116/jnevro20171171214-12

REFERENCES

1. Epidemiology study of Dystonia Europe (ESDE) Collaborative Group. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. J Neurol 2000; 247: 787–792.
2. Avanzino L., Martino D., Marchese R. et al. Quality of sleep in primary focal dystonia: a case-control study. European Journal of Neurology, 2010; 17, 576–581.
3. Eichenseer S. R., Stebbins G. T., & Comella C. L. Beyond a motor disorder: a prospective evaluation of sleep quality in cervical dystonia. Parkinsonism & Related Disorders, 2014; 20, 405–408.
4. Sheehy M.P., Marsden C.D. Trauma and pain in spasmodic torticollis. Lancet. 1980; 1: 777–778.
5. Pekmezovic T., Svetel M., Ivanovic N. et al. Quality of life in patients with focal dystonia. Clin Neurol Neurosurg. 2009; 111: 161–164.
6. Stefurak T., Mikulis D., Mayberg H. et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease dissociates mood and motor circuits: a functional MRI case study. Mov Disord. 2003;18:1508–16.
7. Fabbrini G., Berardelli I., Moretti G., et al. Psychiatric disorders in adult-onset focal dystonia: a case-control study. Movement Disorders, 2010; 25, 459–465.
9. Voon V., Butler T.R., Ekanayake V. et al. Psychiatric symptoms associated with focal hand dystonia. Mov Disord. 2010; 25: 2249–52.
10. Gundel H., Busch R., Ceballos-Baumann A., Seifert E. Psychiatric comorbidity in patients with spasmodic dysphonia: a controlled study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007; 78: 1398–400.
11. Muller J., Kemmler G., Wissel J., et al. The impact of blepharospasm and cervical dystonia on health-related quality of life and depression. J Neurol. 2002;249:842–6
12. Avanzino L., Martino D., Marchese R. et al. Quality of sleep in primary focal dystonia: a case-control study. Eur J Neurol. 2010;17:576–81.
13. Consky E.S., Lang A.E. Clinical assessments of patients with cervical dystonia. In: Jankovic J., Hallett M., eds. Therapy with Botulinum Toxin. New York, NY: Marcel Dekker, Inc.:1994;211–237
14. Jankovic J., Kenney C., Grafe S. et al. Relationship between various clinical outcome assessments in patients with blepharospasm. Mov Disord 2009;24:407–413
16. Dauvilliers Y., Tafti M. Catechol-O-methyltransferase, dopamine, and sleep-wake regulation. Sleep Med Rev, 2014 Aug, 22: 47–53.
17. Eichenseer S.R., Stebbins G.T., Comella C.L. Beyond a motor disorder: a prospective evaluation of sleep quality in cervical dystonia. Park Relat Disord, 2014, 20: 405–8.
18. Yang J., Shao N., Song W. et al. Nonmotor symptoms in primary adult-onset cervical dystonia and blepharospasm. Brain Behav, 2017, 7.
19. Moraru E., Schnider P., Wimmer A. et al. Relation between depression and anxiety in dystonic patients: implications for clinical management. Depress Anxiety, 2002, 16: 100–3.
20. Cavallaro R., Galardi G., Cavallini M.C. et al. Obsessive compulsive disorder among idiopathic focal dystonia patients: an epidemiological and family study, Biol Psychiatry, 2002, 52: 356–61.
23. Morigaki R., Nakataki M., Kawai T., et al. Depression in X-linked dystonia-parkinsonism: A case-control study. Parkinsonism & Related Disorders, 2013;19(9), 844–846. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.04.027>.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018
УДК 616,52

Сорокина Е.А.¹, Ельчанинов Д.В.², Плотникова А.В.^{1,3}, Климова И.Б.³, Ельчанинова С.А.^{1,2}, Смагина И.В.^{1,3}

СИНДРОМ РИГИДНОГО ЧЕЛОВЕКА

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 656038, Барнаул, Россия

²КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи», 656038, Барнаул, Россия

³КГБУЗ «Краевая клиническая больница», 656024, Барнаул, Россия

Синдром ригидного человека (СРЧ) – редкое заболевание центральной нервной системы, ассоциированное с аутоантителами к глутаматдекарбоксилазе (GAD), основному ферменту синтеза гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Роль этих аутоантител в патогенезе болезни до конца не ясна. Основные клинические проявления заключаются в прогрессирующей ригидности мышц туловища и болезненных мышечных спазмах, индуцируемых внешними раздражителями. В зависимости от вероятной этиологии выделяют аутоиммунный, паранеопластический и криптогенный вариант заболевания. Наряду с лимбическим энцефалитом, спорадической атаксией, и некоторыми другими болезнями, СРЧ отнесен к новой в клинической неврологии группе анти-GAD ассоциированных заболеваний. В статье приведено описание трех клинических случаев СРЧ, наблюдаемых в Краевой клинической больнице г. Барнаула. Все пациентки – молодые женщины, с классическими проявлениями СРЧ, были госпитализированы на стадии выраженных двигательных нарушений и имели в анамнезе длительный диагностический поиск. В результате обследования было выявлено 200 кратное повышение титра анти-GAD антител. На фоне иммуносупрессивной терапии во всех случаях отмечалась положительная динамика в виде уменьшения мышечного тонуса, облегчения ходьбы.

Ключевые слова: синдром ригидного человека, анти-GAD антитела, диагностика, лечение.

Для цитирования: Сорокина Е.А., Ельчанинов Д.В., Плотникова А.В., Климова И.Б., Ельчанинова С.А., Смагина И.В. Синдром ригидного человека. *Неврологический журнал* 2018; 23 (4): 195–200 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-4-195-200>.

Для корреспонденции: Смагина Инна Вадимовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 656038, пр. Ленина, 40, Барнаул, Россия; E-mail: siv7000@yandex.ru <http://orcid.org/0000-0002-7947-4529>

Sorokina E.A.¹, Elchaninov D.V.², Plotnikova A.V.^{1,3}, Klimova I.B.³, Elchaninova S.A.^{1,2}, Smagina I.V.^{1,3}

STIFF PERSON SYNDROME

¹Altai state medical University, 656038, Barnaul, Russia;

²Regional State Budgetary Health-care Institution «Regional Clinical Emergency Hospital», 656038, Barnaul, Russia;

³Regional State Budget Health care provider Regional Clinical Hospital, 656024, Barnaul, Russia

Stiff-person syndrome (SPS) is a rare neurological disorder associated with autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD), a main protein involved in the synthesis of gamma-aminobutyric acid (GABA). These antibodies pathogenetic role is not yet clear. Clinically SPS is characterized by progressive muscle stiffness (rigidity) and repeated episodes of painful muscle spasms triggered by a variety of different events. On the basis of likely disease mechanism SPS is segregated to autoimmune, paraneoplastic or cryptogenic variants. Along with limbic encephalitis, sporadic ataxia and some other disorders SPS is now referred to a new group of GAD-antibody-associated diseases.

The article deals with three clinical cases of SPS studied in the Regional State Clinical hospital, Barnaul. In all three cases the patients were young women with “classic” SPS. They were hospitalized at the stage of marked motor disorders, long diagnostic process preceded. The examination results showed two-hundredfold rise of GAD-antibody titer. On a background of immunosuppressive treatment positive changes (muscle stiffness decrease) were achieved in all three cases.

Key words: stiff-person syndrome, GAD-antibody, diagnostics, treatment

For citation: Sorokina E.A., Elchaninov D.V., Plotnikova A.V., Klimova I.B., Elchaninova S.A., Smagina I.V. Stiff person syndrome. *Nevrologicheskii Zhurnal (Neurological Journal)* 2018; 23 (4): 195–200 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-4-195-200>.

For correspondence: Inna Vadimovna Smagina, MD, Professor, Department of psychiatry, medical psychology and neurology with the course of the DPO of the “Altai state medical University” Ministry of healthcare of the Russian Federation, 656038, Lenina, 40, Barnaul, Russia; E-mail: siv7000@yandex.ru <http://orcid.org/0000-0002-7947-4529>

Information about authors:

Sorokina E.A. <https://orcid.org/0000-0001-9495-9500>

Elchaninov D.V. <https://orcid.org/0000-0002-9035-5854>

Plotnikova A.V. <https://orcid.org/0000-0002-9044-1744>

Klimova I.B. <https://orcid.org/0000-0001-5752-5906>

Elchaninova S.A. <https://orcid.org/0000-0003-2730-615X>

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 26.04.18
Accepted 05.09.18

Введение

Синдром ригидного человека (СРЧ) (stiff person syndrome, синдром скованного человека) относится к редким заболеваниям нервной системы и имеет, предположительно, аутоиммунную природу. Клинически СРЧ проявляется прогрессирующей мышечной ригидностью с вовлечением преимущественно мышц туловища и проксимальных отделов конечностей, нарушением походки и болезненными мышечными спазмами [1, 2].

Первое упоминание СРЧ относится к 1956 г. и принадлежит F. Moersch и H. Woltman. Авторы подробно описали 49-летнего мужчину с прогрессирующей ригидностью мышц шеи, плечевого пояса, верхней части спины, сопровождающейся болезненными спазмами мышц и предложили термин «stiff man syndrome». В 1958 году R. Asher рекомендовал использовать термин «stiff person syndrome», поскольку к тому времени синдром был выявлен не только у мужчин, но и у женщин и детей [3].

Исследование эпидемиологии СРЧ затруднено вследствие редкой встречаемости этого синдрома. Так, в Южной Азии, при численности населения 1,7 млрд. человек, к настоящему времени зарегистрировано 14 случаев СРЧ [4]. Примерная частота встречаемости СРЧ составляет 1–2 случая на миллион человек, 5% больных – дети [5]. Как и другие аутоиммунные заболевания СРЧ чаще встречается у женщин [3]. Проведенный Н. Sarva и соавт. анализ ряда публикаций показал, что женщины составляют 66,7% больных СРЧ. Возраст пациентов варьирует от 1 года до 78 лет, средний возраст женщин составляет 44,5 года, мужчин – 45 лет [3].

Этиология и патогенез СРЧ в настоящее время не ясны. По мнению большинства специалистов, СРЧ имеет аутоиммунную природу. Это мнение обосновывается, в частности, высокой коморбидностью синдрома СРЧ с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как сахарный диабет 1 типа (около 35% всех случаев), злокачественная анемия, витилиго, ревматологические заболевания, спру, аутоиммунный тиреоидит [3, 6].

В 1988 г. в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов с СРЧ впервые были обнаружены антитела к ферменту глутаматдекарбоксилазе (анти-GAD, GADA), катализирующему синтез гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) – основного тормозного нейромедиатора нервной системы [7].

В эксперименте *in vitro* анти-GAD антитела блокировали активность глутаматдекарбоксилазы и, как следствие, синтез ГАМК. Однако введение ЦСЖ пациентов с высоким содержанием анти-GAD антител в гиппокамп мышей не приводило к изменению синаптической передачи в ГАМК-ергических структурах [8]. В связи с этим неясно, играют ли эти аутоантитела патогенетическую роль *in vivo*.

Частота встречаемости повышенного уровня анти-GAD антител в сыворотке и ЦСЖ при СРЧ составляет 60–80% [1, 3, 4]. Известны две основных изоформы глутаматдекарбоксилазы – GAD67 и GAD65, катализирующие синтез ГАМК, соот-

ветственно, в цитоплазме нейронов и в синапсах. Установлено, что при СРЧ в основном образуются анти-GAD65 антитела [3].

Анти-GAD антитела встречаются не только при СРЧ, но и у пациентов с лимбическим энцефалитом, синдромом Миллера-Фишера, мозжечковой атаксией, некоторыми формами эпилепсии [2]. С другой стороны, при СРЧ встречается повышенный уровень не только анти-GAD антител, но и аутоантител к другим молекулам ГАМК-ергической, а также глицинэргической системы: антитела к рецептору глицина, рецептор-ассоциированному белку ГАМК (анти-GABA-RAP), амфифизину, гефирину [9]. Амфифизин является цитозольным пресинаптическим белком, регулирующим плотность ГАМК-ергических рецепторов. Гефирин – белок постсинаптической мембраны, связывающий глициновые и ГАМК-ергические рецепторы [1, 10].

Около 5% случаев СРЧ связано с онкологическими заболеваниями [10]. Как правило, паранеопластические случаи СРЧ ассоциированы с аутоантителами к амфифизину и гефирину. Антитела к амфифизину были обнаружены у больных СРЧ с сопутствующим раком молочной железы и мелкоклеточным раком легкого, антитела к гефирину – у пациента с опухолью средостения [7, 11, 12]. Удаление опухоли и иммуномодулирующая терапия у пациентов с паранеопластическим СРЧ сопровождается регрессом неврологических симптомов [10].

Таким образом, с точки зрения вероятной этиологии СРЧ, все случаи можно разделить на три группы: аутоиммунный вариант при определении в ЦСЖ/сыворотке крови анти-GAD антител; паранеопластический вариант при наличии положительных антител к амфифизину и/или гефирину; криптогенный вариант, включающий все серонегативные случаи [3].

В клинической картине выделяют два основных симптома, характерных для СРЧ: гипертонус осевых мышц – повышение тонуса сгибателей и разгибателей аксиальных мышц-антагонистов и эпизодические болезненные мышечные спазмы. В основе этих проявлений лежит одновременное сокращение мышц-агонистов и мышц-антагонистов. Гипертонус паравerteбральных мышц поясничного отдела позвоночника приводит к формированию гиперлордоза. Для больных СРЧ характерна повышенная чувствительность к внешним стимулам, в виде усиленной стартл-реакции. Эпизоды болезненных мышечных спазмов провоцируются внешними раздражителями, такими как резкий звук, прикосновение [3].

Предположительно, в основе клинических проявлений СРЧ лежит ГАМК-ергическая недостаточность: первичное поражение центрального двигательного нейрона, недостаточность центральных нисходящих тормозных влияний и, как следствие, гипервозбудимость сегментарного аппарата спинного мозга обуславливают такие клинические проявления, как гипертонус мышц и усиленная стартл-реакция. Помимо выявляемого клинически гипертонуса мышц при СРЧ происходят структурно-функциональные изменения мышечной ткани.

Они связаны со снижением содержания в мышцах титина и небулина – белков цитоскелета, обеспечивающих основные эластические свойства мышц. Предположительный механизм таких структурно-функциональных изменений мышц связан с избыточным накоплением ионов кальция в ответ на недостаточность ГАМК-ергической системы [1, 13].

Особый интерес представляют случаи атипичного начала заболевания с глазодвигательных и/или мозжечковых нарушений, возможно также развитие дисфонии, обусловленной спазмом голосовых связок [1, 14]. В связи с нарастающей ригидностью мышц пациенты испытывают трудности при выполнении самых простых навыков, формируется нарушение ходьбы. На развернутых стадиях болезни возможны падения, сопровождающиеся значительными травмами, поскольку защитные рефлексы не срабатывают в условиях мышечного гипертонуса, происходит смещение центра тяжести с развитием постуральной неустойчивости.

Кроме двигательных симптомов СРЧ часто сопровождается недвигательными проявлениями – вегетативными и эмоциональными. Из 43 пациентов с СРЧ, отобранных Р. Henningsen, Н. Meinck, у 19 (44,7%) развились фобии, связанные с самостоятельным передвижением. Например, агорафобия или страх пересечения улиц [1, 2, 15]. Вегетативные нарушения проявляются выраженным гипергидрозом, нередко изолированно в проксимальных отделах конечностей, в области туловища, тахикардией, нейрогенным нарушением мочеиспускания. Вегетативные проявления, вероятнее всего, связаны с ГАМК-ергической дисфункцией центральных и периферических вегетативных структур [1, 2].

Диагностика СРЧ в связи с его редкостью и недостаточной осведомленностью врачей бывает затруднена. Ниже представлены критерии диагностики СРЧ, предложенные М. Dalakas в 2009 г. [3].

1. Гипертонус осевой (аксиальной) мускулатуры, особенно паравerteбральных мышц в области грудопоясничного отдела позвоночника с формированием гиперлордоза.
2. Болезненные мышечные спазмы, индуцируемые звуковыми и тактильным раздражителями.
3. Наличие непрерывной двигательной активности агонистов и мышц-антагонистов, выявляемое при ЭМГ-исследовании.
4. Отсутствие других неврологических заболеваний, объясняющих клиническую картину заболевания.
5. Наличие соответствующих антител в случае сероположительных вариантов заболевания.

Лечение СРЧ в большинстве случаев патогенетическое. Этиотропное лечение проводится при паранеопластических вариантах СРЧ, когда удается найти первопричину заболевания.

В 1963 г. F.M. Howard сообщил о положительной динамике у больных с СРЧ, при применении у них диазепама. Усиливая ГАМК-ергическую передачу, препараты бензодиазепинового ряда считаются пер-

вой линией терапии данного синдрома [16]. Из-за множества пробочных эффектов препаратов бензодиазепинового ряда, в качестве альтернативной терапии применяются антиконвульсанты, влияющие на ГАМК-ергическую передачу (вальпроат натрия, тиагабин, вигабатрин), а также миорелаксанты. Из этой группы препаратов наиболее часто используют баклофен -миорелаксант центрального действия, производное ГАМК [1].

Аутоиммунная природа СРЧ делает обоснованным применение иммуномодулирующих препаратов – человеческого иммуноглобулина G для внутривенного введения, глюкокортикостероидов, а также плазмафереза. Согласно рекомендациям Европейской Федерации Неврологических Сообществ (EFNS) внутривенное введение иммуноглобулина G (2 г/кг в течение 2–5 дней) показано при отсутствии эффекта от терапии диазепамом и баклофеном, а также пациентам с тяжелой степенью инвалидности и нарушением повседневной активности.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании эффективности иммуноглобулина G при внутривенном введении больным с СРЧ было продемонстрировано уменьшение мышечной ригидности и титра анти-GAD антител [17].

Применение плазмафереза по результатам исследования, проведенного Университетом Джонса Хопкинса, показало положительную динамику симптомов и хорошую переносимость этой процедуры у большинства пациентов с СРЧ [7].

Лечение глюкокортикостероидами может использоваться как в комбинации с другими препаратами, так и в качестве монотерапии. Традиционно применяется метилпреднизолон в виде пульс-терапии, с последующим пероральным приемом в расчете 1 мг/кг массы тела, с последующим снижением дозы в течение 1,5 месяцев [1, 17].

В качестве альтернативной терапии для лечения СРЧ недавно был предложен ритуксимаб – препарат моноклональных антител, которые связываются с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициируют иммунологические реакции, опосредующие лизис этих клеток. В 2017 г. проведено двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование применения ритуксимаба у пациентов с СРЧ. В исследовании приняло участие 24 человека, 12 из которых принимали ритуксимаб и 12 плацебо. Результаты исследования не показали значимой разницы в динамике симптомов заболевания в обеих исследуемых группах. Полагают, что это может быть связано с клинической и патогенетической гетерогенностью СРЧ [18].

Приводим собственные наблюдения в 2016–2017 гг.

Пациентка Л., 25 лет. При поступлении предъявляла жалобы на напряжение мышц спины, живота, болезненные судороги в мышцах передней брюшной стенки и спины, периодическое чувство жара, сопровождающееся потливостью, одышку при физической нагрузке.

Из анамнеза известно, что многие годы страдала железодефицитной анемией. Первые симптомы СРЧ появились около года назад, когда стала отмечать напряжение мышц спины и болезненность в поясничном отделе позвоночника. Затем присоединилось напряжение в мышцах живота, грудной клетки, шеи. Пациентка была госпитализирована в центральную районную больницу по месту жительства. При обследовании в стационаре было выявлено снижение уровня гемоглобина до 65 г/л, лейкоцитоз, гипергликемия 10 ммоль/л. Проводилась трансфузия эритроцитарной массы. После стабилизации показателей крови была переведена в Краевую клиническую больницу.

В неврологическом статусе: в сознании, ориентирована в месте, времени, собственной личности. Менингеальных знаков нет. Черепные нервы интактны, поверхностная и глубокая чувствительность сохранены; сухожильные рефлексы умеренной живости, симметричны, патологических знаков нет; во всех исследованных группах мышц сила 5 баллов; координаторные пробы выполняет удовлетворительно с двух сторон. Выраженный гиперлордоз поясничного отдела позвоночника с наклоном туловища по типу «пизанской башни».

Любая двигательная активность пациентке дается с трудом. Такие повседневные действия, как снятие футболки, наклон к полу за каким-либо предметом, вследствие выраженного гипертонуса осевых мышц, выполнить не удастся. Незначительная физическая активность приводит к появлению профузного пота. В положении лежа мышечный гипертонус немного уменьшается. При сборе анамнеза наследственной предрасположенности к данному заболеванию выявить не удалось. При пальпации отмечается выраженное мышечное напряжение мышц спины, живота, грудной клетки, плечевого пояса, проксимальных отделов рук и ног. В положении лежа напряжение мышц немного уменьшается. При выполнении «пробы с хлопком» отмечается резкое вздрагивание пациентки с усилением гипергидроза и напряжением мышц туловища.

При лабораторном исследовании – железодефицитная анемия (гемоглобин 76 г/л, сывороточное железо 5,0 мкмоль/л). Миелограмма без признаков дисцитопоза. МСКТ головы – патологических изменений не выявлено.

При ЭМГ-исследовании добиться расслабления в паравертебральных мышцах для определения спонтанной активности невозможно из-за сильного напряжения в них. Миотонические разряды не регистрируются.

Исследование на анти-GAD и другие диагностически значимые аутоантитела до лечения не удалось выполнить по техническим причинам.

На фоне проводимой терапии (пульс-терапия метилпреднизолоном – 1000 мг № 5, баклофен – 50 мг в сутки) состояние пациентки улучшилось, уменьшилось напряжение мышц, увеличился объем активных движений. Пациентке стало легче передвигаться, появилась возможность в полной мере себя обслуживать.

П а ц и е н т к а К., 39 лет. Поступила в неврологическое отделение с жалобами на напряжение мышц спины и живота, правой ноги, болезненные спазмы в мышцах правого бедра. Считает себя больной в течение полугода, когда после переохлаждения появились интенсивные боли в пояснице, по причине которых была госпитализирована в городскую больницу с диагнозом: двусторонний пиелонефрит. В стационаре стала отмечать напряжение мышц живота. Выписана с диагнозом: синдром передней брюшной стенки неясного генеза. С сентября присоединилось напряжение мышц правой ноги, усиление мышечного тонуса в мышцах спины и живота. Лечилась в частном медицинском центре без положительной динамики.

В неврологическом статусе: в сознании, ориентирована в месте, времени, собственной личности. Менингеальных знаков нет. Черепные нервы интактны; поверхностная и глубокая чувствительность сохранены; сухожильные рефлексы умеренной живости, симметричны, патологических знаков нет; сила мышц 5 баллов во всех группах мышц; координаторные пробы выполняет удовлетворительно с обеих сторон. Выраженный гиперлордоз поясничного отдела позвоночника. Участки депигментации кожных покровов на локтях справа и слева. Из анамнеза выяснено, что она страдает витилиго много лет, а также В₁₂-дефицитной анемией. Пациентке трудно передвигаться самостоятельно, правая нога не сгибается в коленном суставе вследствие мышечного напряжения. Правая нога визуально кажется толще, за счет мышечного напряжения. После любой физической активности, в том числе движениях по просьбе врача «лечь, встать с кушетки» появляется выраженный гипергидроз. При пальпации отмечается выраженное напряжение мышц спины, живота, плечевого пояса, правой ноги. Никто из родственников больной не имел похожего заболевания.

По лабораторным данным – без клинически значимых изменений. МРТ головы – без патологии. ЭМГ: Добиться расслабления в паравертебральных мышцах для определения спонтанной активности невозможно из-за сильного напряжения в них. Миотонические разряды не регистрируются.

Антитела к амфифизину отрицательные. Анти – GAD антитела более 200 ЕД/мл, при референсном значении, менее 1.0 ЕД/мл.

На фоне лечения (пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг №5, баклофен 40 мг в сутки) состояние пациентки улучшилось, уменьшилось напряжение мышц спины и живота, правой ноги, пациентке стало легче передвигаться, правая нога стала сгибаться в коленном суставе.

П а ц и е н т к а К., 40 лет. Поступила с жалобами на напряжение в мышцах поясницы, живота, правой ноги, «вздрагивание» при резких звуках. Первые симптомы заболевания появились пять месяцев назад. Стала замечать напряжение и болезненность в мышцах поясничного отдела позвоночника, лечилась амбулаторно у невролога по месту жительства,

НПВП, миорелаксанты не улучшали состояния пациентки. В течение полутора месяцев появилось напряжение и боль в мышцах правой ноги. Затем присоединились болезненные мышечные спазмы, «вздрагивания» при резких звуках, неожиданном прикосновении и т.п. Через два месяца мышечный гипертонус усилился, пациентке стало трудно передвигаться самостоятельно.

В неврологическом статусе: в сознании, ориентирована в месте, времени, собственной личности. Менингеальных знаков нет. Черепные нервы интактны; поверхностная и глубокая чувствительность сохранены; сухожильные рефлексы умеренной живости, симметричны, патологических знаков нет; сила 5 баллов во всех группах мышц; координаторные пробы выполняет удовлетворительно с обеих сторон. Выраженный гиперлордоз поясничного отдела позвоночника с элементом наклона тела по типу «пизанской башни» (пациентка с детства имела легкий S-образный сколиоз). Пациентке трудно передвигаться самостоятельно, правая нога не сгибается в коленном и голеностопном суставах вследствие мышечного напряжения. После любой физической активности появляется выраженный гипергидроз. При пальпации – значительное напряжение в мышцах спины, живота, плечевого пояса, правой ноги. Никто из родственников больной не имел похожего заболевания.

В общем клиническом и биохимическом анализах крови, анализе мочи патологических изменений не выявлено. Антитела к амфифизиину не обнаружены, анти-GAD антитела – 213 Ед/мл (референсные значения 0-1 Ед/мл).

Заключение ЭМГ: Сохраняется постоянная активность двигательных единиц в паравертебральных мышцах. Миотонические разряды не регистрируются.

Проводилось лечение: пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг № 5 с последующим переходом на пероральный прием преднизолона из расчета 1 мг/кг массы тела, диазепам 10 мг/сутки, баклофен 30 мг/сутки. Однако на фоне проводимой терапии сохранялся гипертонус мышц спины, живота, правой ноги с нарушением функции ходьбы. К лечению был добавлен плазмаферез №5. Уже после второго сеанса напряжение в мышцах стало снижаться, пациентке стало легче передвигаться, к моменту выписки сохранялся умеренный гипертонус аксиальных мышц и мышц правой ноги.

Заключение

В представленных наблюдениях в двух случаях в анамнезе имела место анемия: у первой пациентки – железодефицитная, у второй – В12-дефицитная анемия в сочетании с витилиго. Во всех случаях был длительный диагностический поиск. Даже на этапе болезни, когда появилось доскообразное напряжение мышц живота, сопровождавшееся гиперлордозом в поясничном отделе позвоночника, у неврологов не возникла мысль о СРЧ, что указывает на отсутствие данного диагноза

в алгоритме диагностического поиска врача-невролога. Дифференциальная диагностика должна проводиться со следующими заболеваниями: генерализованная дистония, нейромиотония, психогенное расстройство движения, столбняк.

Важно подчеркнуть, что одной из редких, но значимых причин развития СРЧ, также как и других анти-GAD ассоциированных заболеваний (лимбический энцефалит, прогрессирующий энцефаломиелит с ригидностью и миоклониями и др.), является онкологическое заболевание. Паранеопластические симптомы могут развиваться за несколько лет до дебюта онкологического заболевания. Поэтому, при подозрении на СРЧ чрезвычайно важен онкологический поиск, который на момент написания данной статьи не выявил патологии у наблюдаемых пациенток. Планируется дальнейший мониторинг состояния больных по данному направлению.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно Н.Н., Голубева В.В., Мозолевский Ю.В., Зиновьева О.Е., Катушкина Э.А., Шенкман Б.С. и др. Синдром ригидного человека с глазодвигательными и мозжечковыми нарушениями. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007; 1 (4): 15-22.
2. Краснов М.Ю., Павлов Э.М., Ершова М.В., Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н. Спектр неврологических синдромов, ассоциированных с антителами к глутамат-декарбоксилазе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015; 9 (4): 37-41.

REFERENCES

1. Yakhno N. N., Golubeva V. V., Mozolevsky Yu. V., Zinovyeva O. E., Katushkina E. A., Shenkman B. S., etc. Stiff – person syndrome with oculomotor and cerebellar disorders. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2007; 1 (4):15-22.
2. Krasnov M. Yu., Pavlov E. M., Ershova M. V., Timerbaeva S. L., Illarioshkin S. N. The spectrum of neurological syndromes associated with antibodies to glutamate-decarboxylase. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2015; 9(4):37-41.
3. Sarva H., Deik A., Ullah A., Severt W. L. Clinical spectrum of stiff person syndrome: a review of recent reports. *Tremor Other Hyperkinet. Mov.* 2016; 6: 1-23.
4. Chang T., Lang B., and Vincent A. Stiff – person syndrome in South Asia. *BMC Res. Notes*. 2016; 9 (1):1-4.
5. Kumar M. V., Savida P. Pediatric stiff-person syndrome with renal failure. *J. Neurosci. Rural Pract.* 2016; 7(1): 147–149.
6. Enuh H., Park M., Ghodasara A., Arsura E., Nfonoyim J. Stiff Man Syndrome: A Diagnostic dilemma in a young female with diabetes mellitus and thyroiditis. *Clin. Med. Insights. Case Rep.* 2014; 7: 139–141.
7. Tohid H. Anti-glutamic acid decarboxylase antibody positive neurological syndromes. *Neurosciences*. 2016; 21 (3): 215-22.
8. Hackert J. K., Müller L., Rohde M., Bien C. G., Köhling R., Kirschstein T. Anti-GAD65 containing cerebrospinal fluid

- does not alter GABAergic transmission. *Front. Cell. Neurosci.* 2016; 10: 130.
9. Carvajal-González A., Leite M., Waters P. et al. Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. *Brain.* 2014; 137 (8): 2178-2192.
 10. Butler M.H., Hayashi A., Ohkoshi N. et al. Autoimmunity to gephyrin in Stiff Man syndrome. *Neuron* 2000; 26: 307–312.
 11. Tomioka R., Tanaka K. Stiff-person syndrome and related autoantibodies. *Brain Nerve.* 2013; 65: 395-400.
 12. Doppler K., Schleyer B., Geis C. et al. Lockjaw in stiff-person syndrome with autoantibodies against glycine receptors. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2016; 3 (1): 1-3.
 13. Rineer S., Fretwell T. Evaluation of treatment outcomes in patients with stiff person syndrome with rituximab vs. standard of care. *Cureus.* 2017; 9 (6): 1-5.
 14. Rana A.Q., Masroor M.S., Ismail B. Spasmodic dysphonia like presentation of stiff person syndrome. *J. Neurosci. Rural. Pract.* 2014; 5 (3): 322–323.
 15. Henningsen P., Meinck H. Specific phobia is a frequent non-motor feature in stiff man syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2003; 74 (4): 462–465.
 16. Zdziarski P. A case of stiff person syndrome: immunomodulatory effect of benzodiazepines: successful rituximab and tizanidine therapy. *Medicine.* 2015; 94 (23): 1-4.
 17. Bhatti A.B., Gazali Z.A. Recent advances and review on treatment of stiff person syndrome in adults and pediatric patients. *Cureus.* 2015; 7 (12): 1-8.
 18. Dalakas M.C., Rakocevic G., Dambrosia J.M., Alexopoulos H., McElroy B. A double-blind, placebo-controlled study of rituximab in patients with stiff person syndrome. *Ann. Neurol.* 2017; 82 (2): 271-277.

ОБОЗРЕНИЕ

© ШМИДТ Т.Е., 2018
УДК 616.52

Шмидт Т.Е.

ПО МАТЕРИАЛАМ КОНГРЕССА ESTRIMS (ЕВРОПЕЙСКОГО КОМИТЕТА ПО ИССЛЕДОВАНИЮ И ЛЕЧЕНИЮ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА), 2017, ПАРИЖ

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

В последние годы число пациентов с рассеянным склерозом (РС) неуклонно увеличивается, что связывают не только с возросшими диагностическими возможностями, но и с истинным ростом заболеваемости. Предполагается, что основная роль в этом принадлежит влиянию экзогенных факторов. (Grassivaro F. и соавт.). Отмечается, что курение ускоряет переход во вторично-прогрессирующий РС (ВППРС), однако не влияет на частоту обострений (Messina S. и соавт.). У курящих в крови повышен уровень С-реактивного белка, являющегося маркером системного воспаления. Предполагалось, что это является причиной большего числа обострений у лиц, приверженных курению, при лечении интерферонами бета (ИФ) и натализумабом. Однако связи большей активности РС с С-реактивным белком не получено (Petersen E. и соавт.).

Дефицит витамина D увеличивает риск возникновения новых очагов, обострений заболевания и прогрессирующей инвалидизации (Ontaneda D. и соавт.).

РС дебютирует в более раннем возрасте у тех, кто был рождён через кесарево сечение и вскармливался искусственно (Costa G. и соавт.). При позднем дебюте РС (после 50 лет) первично-прогрессирующее течение (ППРС) встречается чаще, чем у более молодых, и первыми проявлениями заболевания в этих случаях обычно являются двигательные нарушения (Lopez G. и соавт.). При ППРС более выражены корковая демиелинизация и атрофия серого вещества. (Pardo K. и соавт.). ППРС может протекать как с обострениями, так и без них. Экзацербации при ППРС чаще возникают у более молодых пациентов (Kalincik T. и соавт.), и скорость прогрессирования заболевания при этом варианте РС больше (Wong B. и соавт.).

При развитии РС в детском возрасте частота обострений в 2-3 раза выше, чем у взрослых. У детей уже при дебюте РС заметна атрофия мозга, которая продолжает быстро нарастать в последующие 2 года. Это даёт основание предположить, что при «детском» РС имеют место более ранние нейродегенеративные процессы (Bartels F. и соавт.). Также отмечено, что психиатрические проблемы у детей с

РС возникают в 3 раза чаще, чем у взрослых (Boesen M. соавт.). Датские авторы представили данные о том, что в их стране с 2008 по 2015 зарегистрировано 49 случаев развития острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ) у детей. За 4,5 года не было зарегистрировано ни одного мультифазного ОРЭМ или развития РС. При этом только 37% детей с соответствовали критериям ОРЭМ по наличию энцефалопатии и мультифокальной симптоматики. Таким образом, если следовать имеющимся критериям ОРЭМ, 63% больных останутся без диагноза (Boesen M. и соавт.).

Доброкачественным вариантом РС считается такое его течение, когда балл инвалидизации по шале EDSS составляет не более 3 через 10 лет болезни. Однако каждые следующие 10 лет процент таких пациентов уменьшается на 10% (Matas E. и соавт.).

Были проанализированы истории болезни пациентов с РС за 30 лет – с 1986 по 2015 год. Показано, что в настоящее время диагноз ставится в более молодом возрасте, стало больше женщин, уменьшился срок между первым проявлением заболевания и постановкой диагноза, а пациенты к этому моменту меньше инвалидизированы. Отмечено, что с 2006 по 2014 г. в США число беременностей у женщин с РС возросло, тогда как у здоровых женщин снизилось (Houtchens M. и соавт.). В менопаузе и в пременопаузе частота обострений сокращается, а скорость инвалидизации нарастает (Ladeira F. и соавт., Baroncini D. и соавт.).

42,2% пациентов с РС имеют хотя бы одно сопутствующее заболевание. У 9,8% из них имеется артериальная гипертензия, у 9,7% – другие аутоиммунные заболевания, у 5,8% – гиперлипидемия, у 4,7% – злокачественные новообразования, у 2,8% – сердечно-сосудистые заболевания, у 2,3% – диабет. При этом диабет и аутоиммунные заболевания чаще выявляются до диагноза РС, тогда как остальные развиваются уже на его фоне (Zanchi S. и соавт.). Сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями не является плохим прогностическим фактором, однако необходима их правильная диагностика, так как это может влиять на выбор терапии (Gunduz T. и соавт.). Риск онкологического заболевания, в

целом, при РС такой же, как в популяции. Однако при РС выше риск рака мозга (6,5% по сравнению с 4,8% в популяции) и женских половых органов (9% по сравнению с 7,7%) и ниже риск возникновения меланомы (9,7% по сравнению с 11,9%). Последнее связывают с недостатком витамина Д и низкой инсоляцией (Grytten N. и соавт.).

Коморбидность с психическими заболеваниями при РС значимо выше, чем в популяции – около 20% пациентов с РС имеют психические нарушения. Чаще всего встречаются депрессия и тревога, на втором месте по частоте стоят биполярные расстройства. При этом часто они выявляются за несколько лет до постановки диагноза РС (Marrie R. и соавт.). Показано, что 1/3 больных, принимающих антидепрессанты, и 18% пациентов, не принимающих их, имеют диагноз большой депрессии. Это диктует необходимость тщательного выявления этого нейропсихиатрического нарушения (Miller D. и соавт.). Были проанализированы 885 пациентов с РРС, имеющих какое-либо сопутствующее заболевание. Наиболее часто встречались тревога (40%), депрессия (21%), артериальная гипертензия (18%), мигрень (18%), гиперлипидемия (12%). Отмечено, что у пациентов с мигренью, гиперлипидемией или с тремя и более коморбидностями частота обострений выше (Kovalec K. и соавт.).

Существуют различные мнения о первичности воспаления или дегенерации при РС. Высказывается мнение, что первичная дегенерация развивается вследствие накопления атипичных патогенных прионных белков. Предполагается, что они токсичны для миелина и вызывают его дегенерацию, что, в свою очередь, высвобождает антигенные соединения, которые вторично запускают аутоиммунный воспалительный ответ (Tsutsui S. и соавт.).

В нескольких исследованиях показано, что уже в течение 12 мес после клинически изолированного синдрома (КИС) развивается атрофия мозолистого тела (Tang L. и соавт.).

Сравнивали атрофию мозга при РС и заболеваниях спектра оптикомиелита (ЗСОМ). При РС атрофия отмечается, в основном, в полушариях, а при ЗСОМ – в стволе головного мозга, что, по-видимому, отражает разные патофизиологические механизмы (Miguez J. И соавт.). Атрофия глубокого серого вещества при РС развивается рано и коррелирует с инвалидизацией. Показано, что основной причиной развития атрофии является усиление глутаматной активности (Kantotova E. и соавт.).

Предполагается, что накопление контраста в оболочках может быть возможным биомаркером инвалидизации и корковой атрофии. Такое накопление является независимым и значимым маркером атрофии серого вещества. Оно коррелирует с длительностью РС и степенью инвалидизации (Makshakov G. и соавт.).

Как известно, у мужчин РС встречается реже и, как правило, у них меньше обострений и меньшая скорость прогрессирования. Этот факт пробудил интерес к иммуномодулирующему, нейропротективно-

му и нейрорегенеративному действию тестостерона. Показано, что превентивное введение его при экспериментальном аутоаллергическом энцефаломиелите (ЭАЭ) улучшает клиническую картину. Одновременно с клиническим улучшением выявлен нейропротективный эффект в виде большей сохранности олигодендроцитов (ОДЦ), миелина и аксонов. Таким образом, предполагается, что андрогены могут быть использованы при лечении РС (Bielecki V. и соавт.).

В последние годы проясняется роль В-клеток в патогенезе РС. Они присутствуют в очагах, окружающей паренхиме и фолликулоподобных образованиях мозговых оболочек при прогрессирующем РС. Показано, что CD+20 В-лимфоциты ассоциированы с более агрессивным течением РС. Отсюда понятен всё возрастающий интерес к терапии, направленной на эти клетки (Moccia M. и соавт.).

Как известно, окислительный стресс играет важную роль в патогенезе РС. В здоровом мозге в ОДЦ и миелине присутствует железо в связанном состоянии в виде ферритина. Повреждение ОДЦ и миелина при РС в активных очагах приводит к высвобождению двухвалентного железа. Оно может катализировать гидроксильные радикалы, что вызывает окислительный стресс. Обнаруженное скопление железа в очагах воспаления ассоциировано с высокой активностью РС (Hametner S. и соавт.).

У пациентов с РС нередко возникают пароксизмальные тонические спазмы, иначе называемые тоническими судорогами или пароксизмальной дистонией. Они проявляются внезапными стереотипными, спонтанными или провоцируемыми движением/прикосновением эпизодами тонического напряжения мышц. У 5 больных с подобной симптоматикой был обнаружен очаг в заднем бедре контрлатеральной внутренней капсулы. Хотя тонические спазмы не имеют эпилептогенной природы, они нередко поддаются коррекции антиконвульсантами (Gutman J. и соавт.).

Постоянные миокимии в лице и гемифациальный спазм – редкие проявления РС. Представлены два пациента с миокимиями и один с гемифациальным спазмом, у которых они были первыми проявлениями РС. Миокимии обычно связаны с ипсилатеральным очагом в мосту. Причиной гемифациального спазма, как правило, является нейроваскулярный конфликт, но при РС это происходит при заинтересованности ядра 7 нерва (Cousins O. и соавт.).

При очагах в мосту возможно возникновение межъядерной офтальмоплегии с развитием «полуторного» синдрома и синдрома «восемь с половиной». Представлен случай «синдрома шестнадцати» – двустороннего полного паралича горизонтального зрения с двусторонним парезом мимических мышц. Это явилось результатом двустороннего поражения волокон лицевых нервов в варолиевом мосту, ядер VI нерва, медиального продольного пучка и понтинной парамедианной ретикулярной формации (Hu M. и соавт.).

Окулярный флаттер – опсоклонус с быстрыми, низкоамплитудными горизонтальными саккадиче-

скими движениями глаз без интерсаккадических интервалов. Феномен описан при инфекционных болезнях, отравлениях лекарственными препаратами или как паранеопластический синдром. Случаи окулярного флаттера описаны при развитии РС у взрослых. Нейроанатомическая природа его не определена. Хотя в нескольких случаях были выявлены очаги в мозжечке или в ретикулярной формации моста. Представлено первое описание этого синдрома в качестве начального симптома РС у ребёнка. Глазодвигательная симптоматика сочеталась со снижением зрения и насильственными движениями головой. На МРТ были выявлены 3 перивентрикулярных и 1 субкортикальный очаг, которые не накапливали контраст. В ЦСЖ олигоклональные антитела (ОАТ) отсутствовали, но были обнаружены антитела к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (МОГ). Применение кортикостероидов привело к полному регрессу симптоматики. Через 3 года – повторный эпизод с той же клинической картиной. На МРТ обнаружена картина, типичная для РС, и были выявлены ОАТ в ЦСЖ (Breza M. и соавт.).

Невропатическая боль может сопровождать РС или возникать при его обострении. При очаге в мосту может развиваться тригеминальная невралгия. Описана и невралгия затылочного нерва. Предикторами появления очага на этом уровне служат: чувствительные нарушения в зоне сегментов C2-3, возраст после 40 лет и прогрессирующий тип РС (Kisson N. и соавт.).

Обоняние более часто и выражено страдает при ППРС по сравнению с РРС, независимо от продолжительности болезни и балла EDSS (Schmidt F. и соавт.).

Псевдобульбарный синдром развивается примерно у 10% пациентов с РС, а когнитивные нарушения – у 60%. Среди пациентов с когнитивными нарушениями частота псевдобульбарного синдрома значительно выше и достигает 46% (Pardo G. и соавт.). Исследовали влияние различных классов препаратов на когнитивные функции. Показано, что антиконвульсанты, холинолитики и 5НТ-блокаторы незначительно, но достоверно, снижают их (Golan D. и соавт.).

В одной из работ показано, что из 1850 пациентов с РС у 48 отмечались эпилептические припадки, что составило 2,6%. В 33% случаев это были парциальные припадки и в 71% – вторично-генерализованные. В 90% – эпилептогенный очаг локализовался в лобной или височной доле. У одного пациента имелась кожевниковская эпилепсия и у двух – эпилептический кортикальный миоклонус. Наличие эпилептических припадков было ассоциировано с более быстрым прогрессированием РС. В 19% случаев эпилептические припадки возникали до постановки диагноза РС; в 29% возникали во время обострений. Корреляция судорожного паттерна с очагом при обычной МРТ обнаружена в 27%, но при DIR-MPT она достигла 50%. Применение антиконвульсантов в 73% привело к прекращению судорожных припадков (Averianova L. и соавт.).

60% пациентов с РС имеют плохое качество сна.

Примерно 8,6% больных отмечают дневную сонливость. У 13% имеется риск обструктивных сонных апноэ (Manouchehri N. и соавт.).

При РС нередко встречается синдром беспокойных ног. Он был отмечен у 29% пациентов с РС и в 13% в контрольной группе. Но «клинически значимым» он был у 19% больных РС и только у 4% в контрольной группе, то есть при РС он отмечен в 2,7 раза чаще, чем в популяции. Синдром беспокойных ног при РС сочетался с тревогой, депрессией, нарушениями сна, курением. Факторами риска являлись пожилой возраст и длительность РС (Contentti E. и соавт.).

У 68% пациентов с РС имеются головные боли. В 39% случаев диагностируется мигрень, в 20% – головные боли напряжения, в 38% – абзусные цефалгии, в 2% – неклассифицируемые головные боли. Замечено, что врачи уделяют мало внимания головным болям даже при их значительной выраженности (Beckmann Y. и соавт.).

В последнее время возрастает интерес к метаболическому синдрому и кардио-васкулярным рискам при РС. Возможно, это может влиять на инвалидизацию и прогноз РС, так как воспаление играет важную роль в этих состояниях. У 22% пациентов с РС был выявлен метаболический синдром, у 50% – кардиоваскулярные факторы риска. Избыточный вес имелся у 32% больных, ожирение – у 17%. 50% пациентов никогда не занимаются гимнастикой и другими физическими упражнениями. 47% больных РС курит (Charisiou K. и соавт.).

При очагах в стволе мозга может развиваться острая сердечно-лёгочная патология, включая нейтрогенный отёк лёгких и кардиомиопатию Такотсубо. В литературе описано 30 случаев обострений РС, проявляющихся кардио-пульмональным синдромом. Он развивается вследствие повреждения вазомоторных центров в дорзомедиальных отделах продолговатого мозга, что приводит к вегетативной дисфункции и выраженной симпатической гиперстимуляции (Valencia-Sanchet C. и соавт.).

Отмечено, что имеется большой спектр атипичного РС и идиопатических демиелинизирующих синдромов. Выделяют следующие варианты атипичного РС: 1 – полостной (с наличием большой зоны гипоинтенсивного сигнала внутри гиперинтенсивного сигнала, видимого во FLAIR режиме при проведении МРТ); 2 – солитарный склероз (с изолированным очагом в верхне-шейном отделе спинного мозга); 3 – ОРЭМ-подобный (КИС с интенсивным накоплением контраста в очагах); 4 – опухолеподобный (с очагами более 2 см). Нередко обнаруживается несколько таких крупных очагов. Подобный вариант РС встречается в 8% наблюдений. Такие пациенты нуждаются в более мощной терапии (Fontes-Villaba A. и соавт.). Помимо этого выделяют: РС с отсутствием каких-либо изменений на МРТ, несмотря на клиническую «рассеянность в пространстве и времени» и «псевдолейкодистрофический» РС – с образованием симметричных гиперинтенсивных в T2 очагов на первичной МРТ (Labauge P. и соавт.).

Всё большее внимание привлекают антитела к МОГ. Их образование описано при остром рассеянном энцефаломиелите (ОРЭМ), заболеваниях спектра оптикомиелита (ЗСОМ), монофазном и возвратном оптическом неврите (ОН), поперечном миелите, атипичных формах РС. Очень часто они обнаруживаются при ОРЭМ, развивающемся после вакцинаций (Probst A-K. и соавт.).

Если при РС в ЦСЖ отсутствуют ОАТ, рекомендуется проводить определение антител к МОГ (Parr V. и соавт.).

Описаны 4 случая корковых энцефалитов, возможно обусловленных антителами к МОГ. Представлен анализ 112 случаев аутоиммунных энцефалитов с антителами к МОГ. Выделены два основных фенотипа: с поражением белого вещества и с поражением коры. Для «коркового» варианта характерны большой возраст пациентов с более частым возникновением головной боли и судорожных приступов, большее число клеток и большая концентрация белка в ЦСЖ и более низкий уровень основного белка миеллина. При этом морфологически аутоиммунные энцефалиты с антителами к МОГ отличаются от ОРЭМ, так как в этих случаях нет перивенозной демиелинизации (Ogawa R. и соавт.).

Обращено внимание на то, что нередко диагноз РС ставится неправильно. Анализ историй болезней показал, что 32% пациентов, направленных в специализированные учреждения с диагнозом РС, имели другое заболевание, и 9% из них уже получали препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС). Чаще всего это были больные с мигренью, вертеброгенной патологией и ишемическими изменениями в белом веществе головного мозга (Kaisey M. и соавт.).

Многие заболевания по клинической и особенно нейровизуализационной картине весьма напоминают РС.

При описанном в 2010 г. синдроме CLIPPERS имеется многоочаговое поражение преимущественно ствола мозга и мозжечка с характерным нейровизуализационным паттерном. Применение кортикостероидов приводит к значительному регрессу симптоматики, однако при его прекращении наступает эскалация. Как правило, при этом заболевании МРТ обнаруживает многочисленные мелкие очаги в варолиевом мосту и мозжечке в виде «соли с перцем». Однако очаги при CLIPPERS могут распространяться как в вещество больших полушарий, так и каудально – на спинной мозг. Представлены данные о 33 пациентах с CLIPPERS, которым во время каждой атаки проводили МРТ спинного мозга, независимо от наличия спинальной симптоматики. У 27 из них найдены спинальные очаги одновременно с типичными очагами в стволе мозга. Эти находки расценивали как поперечный миелит (ПМ), если очаг занимал 2 и менее сегментов спинного мозга и как распространённый миелит (РМ), если очаг распространялся на 3 и более сегмента. МРТ-картина ПМ обнаружена у 20 пациентов, ПМ в сочетании с РМ – у 4, изолированный РМ – у 1 больного. Спинальные очаги были локализованы во всех отделах

спинного мозга. При ПМ очаги занимали менее 50% поперечника спинного мозга и были локализованы периферически, при РМ они занимали 50% и более поперечника и локализовались центрально. При контрастировании в T1-режиме все очаги, видимые в режиме T2, накапливали контраст. При ПМ они визуализировались как точечные, при РМ – как сливные. При нейровизуализационной картине, определяемой как РМ, была клиническая картина острого полного поперечного миелита, при ПМ у 5 пациентов был острый частичный миелит, а у 11 больных эти очаги были асимптомными. Таким образом, 2/3 пациентов с CLIPPERS имеют поражение спинного мозга. И, хотя обычно это не проявляется клинически или имеется лишь лёгкая симптоматика с характерными очагами на шейном уровне, при РМ может быть и полное поражение поперечника спинного мозга (Taieb G. и соавт.).

Синдром Сусака – редкая аутоиммунная окклюзирующая микроангиопатия мозга, внутренне-го уха и сетчатки, развивающаяся преимущественно, у молодых женщин. Так как это заболевание очень похоже на РС, предложены к рассмотрению его диагностические критерии (Ringelstein M. и соавт.). Представлены данные о 20 пациентах, которым диагноз синдрома Сусака ставился на основании клинических данных, нейровизуализационной картины, флюоресцентной ангиографии и аудиометрии. Только в 20% случаев имела классическая триада. Очаги в мозолистом теле обнаруживались у 19 из 20 пациентов. Все больные получали пульс-терапия от 3 до 10 дней. Но только у 3 из них наступило значительное улучшение после того, как были добавлены ещё 5 внутривенных введений иммуноглобулина (ВВИГ) в сочетании с антитромботическими препаратами. Затем пациентам был назначен приём таблетированного преднизолона (Bos S. и соавт.).

Поражение нервной системы встречается при саркоидозе в 5-10% случаев. В таких случаях нейросаркоидоз следует дифференцировать, главным образом, с РС. Диагноз особенно труден, если имеются только неврологические проявления. В качестве диагностического теста предложено определение соотношения в ЦСЖ CD4+/CD8+. Если оно больше 5 – то 60% за то, что это нейросаркоидоз; если же оно меньше 5 – то 92% за то, что нейросаркоидоза нет (Malmstrom S. и соавт.).

Возвратный, или рецидивирующий оптический неврит (ОН) в 3–5% случаев протекает без клинических и радиологических признаков РС или оптикомиелита (ОМ). При исследовании зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) регистрируют удлинение латентности потенциала P100, при ОМ – снижение его амплитуды. При рецидивирующем оптическом неврите изменения ЗВП ближе к таковым при ОМ (Neto S. и соавт.).

Продолжается совершенствование диагностических критериев РС. В модифицированные диагностические критерии MAGNIMSRI включено вовлечение зрительного нерва по данным МРТ.

Показано, что изменение ЗВП при КИС повышает риск развития достоверного РС, даже если поражение зрительного нерва не проявлялось клинически (Vidal-Jordana A. и соавт.)

Чувствительность критериев Мак Дональда 2010 г. высокая, но специфичность их низкая. Это диктует необходимость их сочетания с МРТ-критериями и определением ОАТ (Gajofatto A. и соавт.). В критерии 2010 г. не включён зрительный нерв для определения рассеянности в пространстве. В 2016 г. MAGNIMS предложила учитывать поражение зрительного нерва по данным МРТ и ЗВП.

Применяли 4 определения диссеминации в пространстве:

- с учётом 4 зон по данным МРТ: вовлечение не менее 2 зон из 4: юкстакортикально, перивентрикулярно, инфратенториально, спинной мозг – достоверность диагноза – 77%;
- с учётом 4 зон МРТ+ЗВП – достоверность диагноза – 87%;
- с учётом 3 зон МРТ: 2 из 3: супратенториально, инфратенториально и спинной мозг – достоверность диагноза – 60,5%;
- с учётом 3 зон МРТ+ЗВП – достоверность диагноза – 76,5%.

Таким образом, показано, что добавление ЗВП к диагностическим критериям увеличивает правильность диагностики РС (Fenu G. и соавт.).

Критерии Мак Дональда 2010 г. для ППРС полностью не валидизированы, так как MAGNIMS MRI критерии при этом варианте течения РС ещё не изучались.

Несмотря на появление целого ряда новых препаратов для лечения ремиттирующего РС (РРС), по-прежнему широко применяются давно хорошо себя зарекомендовавшие в отношении как эффективности, так и безопасности, интерфероны бета (ИФ) и глатирамера ацетат (ГА), вводимые инъекционно. Были проанализированы данные из регистра пациентов, получающих инъекционные препараты, с целью ответа на вопрос – могут ли они остановить прогрессирование РС? Оценивали время до увеличения EDSS на 1 балл. Показано, что у тех больных, кто хорошо отвечает на терапию и привержен ей, среднее время увеличения на 1 балл составляет 12,3 года (Fragoso Y. и соавт.).

Раннее назначение **Ребифа** после КИС приводит к большему числу пациентов с полным отсутствием признаков активности заболевания, как клинической, так и по данным МРТ – NEDA (No Evidence of Disease Activity) чем при начале терапии при установлении достоверного РС (Freedman M.).

В III фазе исследования ADVANCE показаны хорошие результаты применения **негилированного ИФ бета-1a**, который вводится в дозе 125 мг подкожно каждые 2 нед. Лучшие результаты получены при раннем назначении препарата (Newsome S. и соавт.).

Отечественный дженерик глатирамера ацетата – **тимексон** сравнивали с оригинальным копаксоном в течение 96 недель. Показаны его, сравнимые с ко-

паксоном, эффективность, безопасность и переносимость (Турсунова К. и соавт.).

Показано, что применение **копаксона** во время всех триместров беременности не увеличивает риск развития врождённых аномалий (Neudorfer O. и соавт.).

Создан препарат **ГА-дено**, который высвобождается в течение 30 дней. При ЭАЭ, индуцированном МОГ, препарат показал такую же эффективность как копаксон. Во II фазе клинического исследования пациенты получали его в дозе 40 мг и 80 мг каждые 28 дней до 52 нед. Были отмечены такие же системные постинъекционные реакции, как при стандартном введении. Реже они встречались при дозе 40 мг. В этой фазе NEDA отмечена у 84,6% (Miller A.).

К препаратам 1-го ряда, помимо ИФ и ГА, разрешённым для лечения РРС, в том числе и в России, относятся два перорально применяемых препарата – **терифлунамид** и **диметилфумарат**. Терифлунамид дозозависимо действует на моноциты, приводя к снижению выброса провоспалительных цитокинов – ФНО альфа и ИЛ1-бета. Кроме того, он оказывает влияние на антиген-представляющие и дендритные клетки (Thomas K. и соавт.). На периферии терифлунамид блокирует митохондриальный фермент – дигидрооротат дегидрогеназу, ограничивая экспансию активированных лимфоцитов и, таким образом, снижая число клеток, проникающих через ГЭБ и запускающих воспалительный процесс. В эксперименте *in vitro* показано, что препарат также способен сам проникать через ГЭБ и прямо воздействовать на микроглиальные и астроцитарные эффекторные функции, от которых зависят воспаление и нейродегенерация при РС. Таким образом, как полагают, терифлунамид может оказывать нейропротективное действие (Edling A. и соавт.).

Проводится III фаза исследования TERKIDS по изучению эффективности и безопасности применения терифлуномида у детей. «Детский» РС составляет 2–5% всех случаев РС и характеризуется большой частотой обострений и большим числом очагов на МРТ (Chitnis T. и соавт.).

На фоне приёма терифлуномида описан случай развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) у пациентки, ранее получившей 33 инфузии натализумаба. Это подчёркивает тот факт, что после применения натализумаба должна осуществляться длительная наблюдательная программа (Lorefice L. и соавт.).

Представлены данные 8-летнего применения диметилфумарата (ДМФ). Среднегодовая частота обострений была достоверно ниже у тех пациентов, которые с самого начала получали активный препарат, по сравнению с теми, кто 2 года получал плацебо. Доля больных с низкой степенью инвалидизации оставалась стабильной в обеих группах (Golds R. и соавт.). Проанализированы результаты 2-летнего наблюдения за пациентами, получающими ДМФ в 9 центрах Италии. Среди пациентов были как те, что начали получать ДМФ сразу после установления диагноза РРС, так и переведённые с другой терапии.

26% больных прекратили приём ДМФ. Из них 61% из-за нежелательных явлений (НЯ): 37% из них отмечали ощущение жара и гиперемии кожных покровов, 31% – тошноту и/или диарею, 3% – высыпания на коже, 1% – артралгии. У 19% пациентов отмечена лимфопения, не достигающая, однако, 3-й или 4-й степени токсичности, у 2% – выявлено повышение АЛТ. Было зарегистрировано 5 злокачественных новообразований, расцененных как серьёзное НЯ (СНЯ) (Mallucci G. и соавт.).

В другом исследовании из 504 пациентов, начавших получать ДМФ, 19% прекратили его приём: 10% – в связи с НЯ; 6% – в связи с неэффективностью; 1,5% – по решению больного; 2% – в связи с беременностью. Кроме того, на фоне применения ДМФ в течение 2 лет наблюдались 179 пациентов, среди которых были как пациенты, начавшие получать ДМФ сразу после установления диагноза, так и перешедшие с других препаратов 1-й или 2-й линии из-за их неэффективности или непереносимости. Среднегодовая частота обострений достоверно снизилась во всех группах. В этом наблюдении показателя NEDA достигли 53% пациентов. Таким образом, ДМФ хорошо зарекомендовал себя как при первичном его назначении, так и при переводе с другого препарата (Moiola L. и соавт.).

В наблюдательном исследовании EFFECT, которое длилось в течение 1 года, сравнивали эффективность и переносимость ДМФ и ГА. 816 пациентов получали ДМФ и 1042 – ГА. К концу года 9% больных, получающих ДМФ, и 9% – ГА прекратили лечение в связи с НЯ. Обострения РС отмечены у 11,6% пациентов на ДМФ и у 20,8% больных на ГА. На фоне приёма ДМФ было большее число пациентов без обострений (Chan A. и соавт.).

В III фазе исследования ДМФ главной причиной его отмены были НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта. Представлен пропрепарат монометилфумарата (ММФ) – **ALKS 8700**, который быстро превращается в ММФ-активный метаболит ДМФ. В I фазе исследования ALKS препарат показал редкое возникновение подобных НЯ, так как он имеет отличные от ДМФ физико-химические свойства. Здоровые испытуемые принимали его по 462 мг 2 раза в день в течение 96 нед. Показана хорошая переносимость и безопасность ALKS 8700 (Nausmith R. и соавт.).

Ещё один перорально применяемый препарат – **финголимод**, являющийся модулятором сфингозиновых рецепторов, относят ко второму ряду. В открытом продолженном исследовании LONGTERMS, длившемся 10 лет, наблюдали 3168 пациентов. Среднегодовая частота обострений снижалась от 0,26 к 12 мес до 0,20 к 60 мес и до 0,19 к 120 мес. Новых, ранее неизвестных НЯ не отмечено. Наиболее частыми НЯ были инфекции верхних дыхательных путей, головная боль, повышение артериального давления. Частота возникновения опоясывающего герпеса составила 2%. Наиболее частыми СНЯ были: базальноклеточная карцинома (0,6%), пневмония и мочевиная инфекция (0,3%) (Cohen J.)

В исследовании PANGAEA вошли 1116 пациентов, переведенных на финголимод с других пероральных ПИТРС. Показано снижение среднегодовой частоты обострений на 89% при стабильной итнвалидизации (Cornelissen Ch. и соавт.). Наихудший результат отмечен у тех пациентов, которые до назначения финголимода получали несколько других препаратов (Ziemssen T. и соавт.).

В настоящее время проводится первое исследование PARADIGMS для определения эффективности и безопасности финголимода у детей при небольшой давности РС и высокой активности по данным МРТ (Chitinis T. и соавт.).

Отмена финголимода вызывает ребаунд-эффект с развитием обострений, резистентных к стандартным дозам кортикостероидов. Но в целом, так как он эффективен и хорошо переносится, то отменяется редко. 25% больных имеют риск развития обострений в течение 6 мес после отмены финголимода. Это – ожидаемый результат, но риск выраженной реактивации РС всё же ниже, чем считалось ранее (Frau J. и соавт.). Возникновение ребаунд-эффекта вероятнее у пациентов с низким уровнем лимфоцитов (Garcia-Soto J. и соавт.). Появляется всё больше сообщений о ребаунд-эффекте с появлением опухолеподобных очагов как на фоне применения финголимода, так и при его отмене (Sanchez P.). В случае планирования беременности или необходимости назначения другого иммуносупрессора рекомендуются 2 месяца отмычного периода (Gaughan M. и соавт.).

Как ДМФ, так и финголимод вызывают лимфопению, что может привести к развитию оппортунистических инфекций. Было определено, на какие субпопуляции лимфоцитов действуют эти препараты. Лимфопения была отмечена у всех пациентов, получающих финголимод, и только у 32%, получающих ДМФ. При приёме финголимода снижалось число как Т-, так и В-лимфоцитов, а при приёме ДМФ – только Т-лимфоцитов. Таким образом, лимфопения, развивающаяся при приёме этих препаратов качественно различна. Кроме того, ДМФ увеличивает концентрацию про- и противовоспалительных цитокинов, что возможно, указывает на компенсаторные механизмы в ответ на лимфопению (Nakhaei-Nejad M. и соавт.).

Рандомизированные исследования показали одинаковую эффективность финголимода и ДМФ, но случаев прекращения приёма ДМФ было больше. В основном, пациенты прекращали приём ДМФ из-за НЯ (Hersh C. и соавт.). В другой работе также показано, что финголимод и ДМФ оказывают одинаковое действие на снижение среднегодовой частоты обострений и прогрессирование РС (Lorscheider J. и соавт.).

Проведено сравнение эффективности всех трёх пероральных препаратов. Показано, что ДМФ и финголимод оказывают большее влияние на снижение частоты обострений, чем терифлунамид. Влияние всех препаратов на прогрессирование заболевания оказалось одинаковым. Лучшая привержен-

ность терапии отмечена при лечении финголимодом (Kalincik T. и соавт.).

Проведено сравнение времени до наступления первого обострения при назначении ИФ, ГА, терифлунамида и ДМФ. Оказалось, что при применении ДМФ это время значимо больше по сравнению с ИФ и терифлунамидом, но не отличается от такового при применении ГА (Signori A.).

Неожиданные данные были получены при сравнении приверженности к лечению при применении подкожно вводимых ИФ и перорального ДМФ. Оказалось, то приверженность терапии выше при применении ИФ. Отмечено, что наиболее приверженными оказались пациенты более старшего возраста (Ross A. и соавт.).

Новым селективным модулятором сфингозиновых рецепторов C1P₁ является **понезимод**. Сравнивали его эффективность в дозировках 10 мг и 20 мг. Показано, что при одинаковом профиле безопасности доза 20 мг оказывает лучшее действие (Navrdova E.).

Сипонимод – другой модулятор сфингозин-1 фосфатных рецепторов – избирательно связывает два из пяти подтипов рецепторов, что, как полагают, приведёт к снижению числа НЯ.

Блокатором сфингозиновых 1-фосфатных рецепторов, связывающим 1 и 5 подтипы рецепторов является **озанимод**. Во 2-й части III фазы исследования RADIANCE препарат сравнивался с ИФ, вводимым в дозе 30 мг в/м. Среднегодовая частота обострений при применении озанимода в дозе 1 мг составила 0,172; в дозе 0,5 мг – 0,218; при лечении ИФ – 0,276. Также лучшие результаты при назначении препарата в дозе 0,5 мг показаны и по данным нейровизуализации. СНЯ не было отмечено. Показано также, что применение озанимода препятствует развитию атрофии мозга (Coher J. и соавт.). В исследовании EXPAND, проводимом при ВПРС, озанимод показал снижение риска прогрессирования, подтверждённого через 3 и 6 мес на 21% и 26% соответственно и среднегодовой частоты обострений на 55,5%. При этом риск прогрессирования РС снижался независимо от наличия обострений (Karpos L. и соавт.).

К настоящему времени известны 664 случая ПМЛ на фоне применения **натализумаба**. Таким образом, несмотря на стратификацию риска, развитие ПМЛ всё же возможно. Однако, несмотря на это, 87% пациентов привержены терапии натализумабом (Kramer J. и соавт.). В одной работе показано, что из 1240 пациентов, получающих натализумаб, у 35 больных развилась ПМЛ. Эти пациенты были старше, с большей продолжительностью РС и меньшей частотой обострений до начала терапии натализумабом. Таким образом, полагают, что молодой возраст, небольшая продолжительность РС и частые обострения до начала терапии натализумабом являются прогностическими факторами в отношении ПМЛ (Villar L.). Предположена роль антилипидных олигоклональных IgM, как защитного фактора в отношении развития ПМЛ. Собраны данные о 1240 пациентах из 36 центров. Длительность терапии натализумабом

составила 3,73±2,13 года. У 35 больных во время лечения диагностирована ПМЛ. Олигоклональные IgM обнаружены у 64 % пациентов без ПМЛ и только у 4,2% больных с ПМЛ (Villar L. и соавт.).

Показано, что увеличение промежутка между инъекциями до 5–8 нед не снижает эффективности натализумаба и снижает риск развития инфекций с 42% до 20% (Yammout B. и соавт.).

Натализумаб проникает через плацентарный барьер, кроме того, он обнаруживается и в грудном молоке. Необходимы исследования для определения безопасного срока наступления беременности после его применения (Proschmann U. и соавт.). Однако рассматривается возможность продолжения терапии натализумабом во время беременности у пациенток с активным РС (Kleeweewkooper I. и соавт.).

Известно, что при прекращении терапии натализумабом возрастает риск развития обострений РС. Показано, что перевод с натализумаба на финголимод с перерывом 8 нед и меньше снижает риск развития обострений (Butzkueven H. и соавт.).

Алемтузумаб является препаратом моноклональных антител к CD52. Его применение чрезвычайно удобно, так как он применяется в виде курсов из 5 ежедневных введений в 1-й год и трёх таких введений во 2-й. Препарат высокоэффективен – 2/3 пациентов достигают NEDA после 1 цикла и 3/4 – после второго (Moiola L. и соавт.). Недавно была отмечена неожиданно высокая активность РС при переходе с финголимода на алемтузумаб. Предположено, что это обусловлено продолжительной секвестрацией лимфоцитов, вызванной финголимодом. Однако было проведено исследование с участием 159 пациентов, 72 из которых до назначения алемтузумаба получали финголимод, 78 – другие иммуномодуляторы (44 из них – натализумаб), и 9 – ранее не леченных больных. Показано, что предыдущая терапия не влияет на частоту обострений при переходе на алемтузумаб. Более того, чем дольше «отмывочный» период перед его назначением, тем выше частота обострений, независимо от предыдущей терапии (Frau J. и соавт.). Проведено сравнение активности РС после прекращения лечения натализумабом при переводе пациентов на финголимод и алемтузумаб. Лучшие результаты в отношении предотвращения обострений и прогрессирования РС получены при назначении алемтузумаба. Частота НЯ была сравнимой в обеих группах. Аутоиммунных нарушений на алемтузумабе не было отмечено, так как они наступают обычно через большой промежуток времени. (Pfeuffer S. и соавт.).

В 12,5% случаев при применении алемтузумаба отмечены НЯ со стороны сердца: тахи- и брадикардия, из которых только 0,5% являются СНЯ в виде фибрилляции предсердий; артериальная гипотензия или гипертензия. Описана ишемия миокарда после лечения алемтузумабом (острый коронарный синдром) у пациента в отсутствии факторов риска (Camera V. и соавт.). Описан случай тотальной алопеции, включая брови и ресницы, через 6 мес после второго курса алемтузумаба (Zimmermann J. и соавт.). Представлен

случай тяжёлого обострения РС через 10 мес после первого курса. Этот редкий воспалительный ребанд-эффект может быть запущен быстрым восстановлением числа В-клеток. Препаратом выбора при этом для купирования обострения был циклофосфан (Kumari S. и соавт.). В последнее время появляются случаи развития фатального листериозного менингоэнцефалита на фоне применения алемтузумаба (Canham L. и соавт.).

Ещё один препарат, представляющий собой моноклональные антитела – **ритуксимаб** ранее использовался лишь при лечении оптикомиелита (ОМ). Во II фазах двух рандомизированных исследований ритуксимаб показал хороший эффект при РРС и ППРС. С тех пор при РС он используется off-label (подобные рекомендации к его применению отсутствуют), так как показано, что он подавляет воспалительную активность, угнетая В-клетки. (Sundstrom P. и соавт.). В одной из работ ритуксимаб назначали 45 пациентам с РРС, 12 – с ВПРС, 1 – с ППРС, 2 – с прогрессирующим течением после первого обострения. Препарат назначался в дозе 1000 мг или 2000 мг внутривенно каждые 6–12 мес продолжительностью в среднем 31 ± 29 мес. Получен хороший эффект в виде снижения среднегодовой частоты обострений, стабилизации состояния и нейровизуализационных изменений. В 6,5% случаев отмечались лёгкие инфузионные реакции. Зафиксированы 2 СНЯ – гнойный вагинит с абсцессом и фистулой, потребовавший хирургического лечения, и увеличение в размерах имеющейся ранее менингиомы. Случаев развития ПМЛ не было (Zeineddine M. и соавт.). В другом исследовании ритуксимаб назначался пациентам при неэффективности препаратов второй линии в виде постоянной активности патологического процесса по данным МРТ. «Отмывочный» период в среднем составлял 44 дня (21–189). 2 пациента получали ритуксимаб в дозе 375 мг/м^2 внутривенно каждые 2 нед 4 раза; 16 больных – 1000 мг каждые 2 нед 2 раза. Затем всем пациентам вводили по 1000 мг каждые 6 мес. Наблюдение за пациентами составило в среднем 1 год. В результате отмечено достоверное снижение числа активных очагов на МРТ и среднегодовой частоты обострений – с 1,61 до 0,15. Отмечены 2 варианта СНЯ – у 2 больных инфекции и у 2 – цитопения. Случаев возникновения ПМЛ не было. Таким образом, по мнению авторов, ритуксимаб оказал драматический эффект при неэффективности другой терапии (Durozar P. и соавт.). В Италии и Швейцарии проведено неконтролируемое ретроспективное наблюдательное исследование с применением ритуксимаба у 140 пациентов с РРС, 72 – с ВПРС и 29 – с ППРС. Через 2 года отсутствие прогрессирования отмечено у 96% больных с РРС и у 76% пациентов с ВПРС и ППРС (Malucci S. и соавт.). Показано, что переход с натализумаба на ритуксимаб, вследствие серопозитивности по JC, по профилю безопасности и эффективности лучше, чем переход на финголимода. Сравнивали эффективность ритуксимаба, финголимода, натализумаба и алемтузумаба при переходе с препаратов первой линии вследствие продолжа-

ющейся клинической и/или радиологической активности. После перевода на высокоактивный препарат среднегодовая частота обострений составляла 0,016 на натализумабе, 0,032 – на ритуксимабе, и 0,058 – на финголимоде (Salzer J. и соавт.). К ритуксимабу вырабатываются антитела, но их количество снижается по мере применения, и они не влияют на клиническую эффективность препарата (Juto A.).

Успешная терапия препаратами моноклональных антител к CD20 В-лимфоцитам показывает значимую роль этих клеток в патогенезе РС. Все подобные препараты различаются по связываемым эпитопам, эффективности и режиму дозирования. В настоящее время идёт III фаза исследования с **офатумумабом**. Это первые полностью человеческие моноклональные антитела к CD20, вводимые ежемесячно подкожно. Препарат вызывает значительное снижение CD20 В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов в крови и лимфоузлах. Однако *in vivo* показано, что В-клетки в маргинальных зонах аксилярных лимфоузлов – субпопуляция, необходимая для иммунной защиты – не угнетаются (Theil D. и соавт.). После применения офатумумаба число В-лимфоцитов восстанавливается достаточно быстро (Leppert D. и соавт.).

Ещё один препарат моноклональных антител к CD20 – **ублитуксимаб**. Во IIa фазе показана его хорошая переносимость и быстрое угнетение В-клеток (Lovett-Racke A. и соавт.). Проанализированы данные МРТ 16 пациентов из 39, включённых в исследование. В его начале у них выявлялся 51 контрастируемый очаг в T1 и общий объём очагов в T2 составлял 26,3 мл. На 24-й неделе лечения: контрастируемых очагов не обнаружено, общий объём очагов снизился на 6% (Inglese M. и соавт.). Наиболее частые СНЯ – инфузионные реакции. Показано, что более быстрое его введение: 450 мг за 1 час не увеличило частоту СНЯ. Это может повышать приверженность к данному препарату (Fox E. и соавт.).

Появился первый препарат, зарегистрированный не только для лечения ремиттирующих форм РС, но и для ППРС – **окрелизумаб**. Окрелизумаб-гуманизированные цитолитические моноклональные антитела к CD20, угнетающие В-клетки. В-клетки модулируют активность Т-клеток путём антиген-представления и продукции цитокинов. В исследовании ORATORIO препарат показал заметное замедление прогрессирования при ППРС (Wolinsky J. и соавт.). До настоящего времени, несмотря на отсутствие препаратов для ППРС, более 70% пациентов вначале получают лечение ИФ или неселективными иммуносупрессорами (Epstein J. и соавт.). Окрелизумаб замедляет прогрессирование РС, независимо от его активности и при ремиттирующих формах РС значительно превосходит ИФ бета-1а, особенно в подгруппе пациентов с высоким риском перехода во ВПРС (Kappos L. и соавт.). В исследовании OPERA показано значительное снижение субпопуляций В-клеток. При этом не обнаружено значительного изменения субпопуляций Т-клеток и их способности к цитокиновому ответу (von Buedingen H.-C. и соавт.). При назначении окрелизумаба рекомендован двухбарьерный метод

контрацепции и продолжение её по крайней мере в течение 48 нед после последней инъекции или до восстановления числа В-клеток. Следует отметить, что при применении окрелизумаба замечена большая частота развития онкологических заболеваний, включая рак молочных желёз, чем на ИФ бета-1а или плацебо. Нужны дальнейшие наблюдения (Hauser S. и соавт.).

Вновь разрешён к применению при РРС **кладрибин**. Препарат снижает частоту обострений в большей степени, чем ИФ. По этому показателю он сопоставим с финголимодом, но уступает натализумабу (Kalincik T. и соавт.). В исследованиях CLARITY и CLARITY EXT. показано, что наиболее частое НЯ – обратимая лимфопения, отражающая его механизм действия. При приёме его в дозе 3,5 мг/кг и выраженной лимфопении частота инфекций была не выше, чем в группе плацебо, за исключением несколько увеличенного риска опоясывающего герпеса – 4 случая. Все они были ограничены лёгкими и умеренными кожными проявлениями. Зафиксированы также 2 случая грибковых инфекций, легко поддающихся терапии (Cook S. и соавт.). В одной работе, во избежание лимфотоксичности 3-й и 4-й степени, кладрибин вводили подкожно по 10 мг в течение 3 дней. 4-ю дозу вводили пациентам с массой тела более 90 кг. Через 4 нед определяли число лимфоцитов и в зависимости от результата проводили ещё 3 инъекции. Было отмечено снижение числа лимфоцитов при неизменённых остальных клеточных субпопуляциях (Мао Z. и соавт.). Во время исследования с кладрибином контрацепция была обязательной как для женщин, так и для мужчин. Тем не менее, зарегистрированы 64 беременности у 57 женщин, 38 из которых получали кладрибин и 19 – плацебо. Частота выкидышей и пороков развития у плода не отличалась от таковых в популяции (John V. и соавт.).

Проходит II фаза исследования эффективности **пересадки аутологичных гемопоэтических стволовых клеток**. В ней принимают участие 25 пациентов РРС и ВПРС с баллом инвалидизации от 3,0 до 6,5. Наблюдение на настоящее время в среднем составило 23,6 мес. Не отмечено прогрессирования у 89% пациентов; не было обострений у 94%; не зафиксировано активности процесса по данным МРТ у 91% больных. Наблюдаемые НЯ – ожидаемая токсичность от высокоинтенсивной иммуносупрессии. У 37% пациентов отмечено устойчивое (более 6 мес) снижение балла инвалидизации. Лучшие результаты достигнуты у более молодых пациентов с меньшим баллом по EDSS (Massey J. и соавт.). В Швеции пересадка аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при высокоактивном РС практикуется с 2004 г. В 2016 г. она утверждена в качестве 2-й линии при РРС и 1-й – при агрессивном РС. После пересадки в первый год высока скорость атрофии мозлистого тела, но затем в течение 2,5 лет не отмечено её нарастания (Tolf A. и соавт.). В отличие от фармакотерапии пересадка аутологичных гемопоэтических стволовых клеток обеспечивает длительную ремиссию при агрессивном РС. В одной из работ

представлены результаты пересадки стволовых клеток 122 пациентам с РРС и ВПРС со средним баллом инвалидизации – 5,0 (1,0–8,5). За 5 лет наблюдения зафиксирован один летальный исход (0,8%) через 100 дней после процедуры. Без прогрессирования на сегодняшний день остаётся 91% больных с РРС и 62% – с ВПРС. NEDA достигнута у 72% пациентов с РРС и у 55% с ВПРС (Vukusic S. и соавт.).

Обычно причиной серьёзных осложнений и смерти при РС являются инфекции у пациентов с выраженной инвалидизацией. Однако в последние десятилетия появляются другие причины, связанные с новыми методами лечения. Были проанализированы 2 группы пациентов: с 1998 до 2007 г. (313 больных) и с 2007 по 2016 г. (450 больных). В 1-й группе наиболее частыми осложнениями были мочевые инфекции и инфекции верхних дыхательных путей; у 3 пациентов – эпилептические припадки; у 1 – задняя обратимая энцефалопатия на фоне лечения ИФ; у 2 – рак груди. Во 2-й группе: мочевые инфекции, изменения со стороны крови, поражения печени, аутоиммунные заболевания (тромбоцитопеническая пурпура, тиреоидит), реактивация герпеса, оппортунистических инфекций (лейшманиоз, пневмоцисты, герпетические энцефалиты), 2 случая рака – яичника и яичек (Clares R. и соавт.).

Достаточно много работ посвящено оптикомиелиту (ОМ) и заболеваниям спектра оптикомиелита (ЗСОМ). К ЗСОМ, среди прочих, относится распространённый миелит, когда очаг поражения в спинном мозге захватывает 3 и более сегмента. Среди 27 больных с очагами в спинном мозге у 7,9% выявлялся изолированный мелкий очаг – менее 3 сегментов. При этом у всех этих пациентов выявлялись антитела к аквапориному 4 (АТ АП4-+). Предложено определять наличие АТ АП4 во всех случаях поперечного миелита (Contenti E. и соавт.).

У 20–30% больных после первой атаки ОМ остаются зрительные или моторные нарушения. Большая частота обострений в первые 2 года, больший возраст, отсутствие восстановления после первой атаки, слепота и наличие других аутоиммунных заболеваний ассоциированы с большей смертностью. У молодых пациентов чаще остаются зрительные нарушения, у более пожилых – моторные (Nasr Z. и соавт.). «Поздним» ОМ считается при его начале после 45 лет. В этой группе пациентов больше женщин, меньше случаев вовлечения *area postrema*, чаще сочетание с другими системными аутоиммунными заболеваниями и выше смертность (Bollampalli H. и соавт.). У детей с ЗСОМ и наличием АТ к АП4 часто вовлекается хиазма (Paolillo R.).

При ЗСОМ часты болевые синдромы и депрессия. В 70% случаев отмечается нейропатическая боль, в 64% – болезненные тонические спазмы, в 49% – хроническая боль, связанная с депрессией. Болевые синдромы, как правило, недооцениваются и неправильно лечатся (Auzenberg I. и соавт.).

Представлен случай обратимого синдрома Такотсубо при ОМ с острой тетраплегией и стволовым синдромом. На ЭКГ была зафиксирована синусовая

тахикардия без изменения сегмента S-T, в крови выявлено значительное повышение тропонинов. На эхо-КГ обнаружено значительное нарушение функции левого желудочка в виде снижения выброса. МРТ сердца не обнаружила признаков ишемии миокарда или миокардита. Функция сердца нормализовалась через 3 дня (Prin P. и соавт.).

Описаны случаи паранеопластического ОМ. Чаще он отмечен в пожилом возрасте, у мужчин, с распространённым поражением спинного мозга. Таких пациентов следует обследовать на предмет скрытого онкологического процесса (Sola-Valls N. и соавт.).

Всё большее внимание привлекают антитела к МОГ. Полагают, что ЗСОМ с АТ к МОГ имеют лучший прогноз (Cobo-Calvo A. и соавт.).

Из 49 пациентов с ЗСОМ у 16 выявлены АТ к МОГ, у 28 – к АП4 и у 5 – АТ к МОГ были на границе нормы. Фенотипически ЗСОМ при наличии АТ МОГ чаще проявляются изолированным ОН (частота обострений при таком варианте хорошо регулируется азатиоприном и метотрексатом), а при наличии АТ к АП4 – миелитом. Наличие АТ к МОГ предложено внести в диагностические критерии ОМ (Bertolotto A. и соавт., Oliveria L.).

Иногда при распространённом миелите (РМ) не обнаруживаются АТ ни к АП4, ни к МОГ. Такие пациенты с двойной серонегативностью не отвечают критериям ОМ. Очевидно, в таких случаях и при МРТ, не типичной для РС, должен ставиться диагноз «ОМ с двойной серонегативностью». Из 17 пациентов с распространённым миелитом и двойной серонегативностью у большинства отмечались неполное восстановление после первого эпизода и большая частота обострений в 1-й год. После первого же эпизода при распространённом миелите

те, видимо, нужно применять иммуносупрессоры (Maillart E. и соавт.).

Лёгкоцепные нейрофиламенты – биомаркеры активности РС, КИС. Их определение в сыворотке и ЦСЖ предлагается в качестве мониторинга тканевого повреждения и ответа на лечение. Увеличение их в сыворотке при ЗСОМ с наличием АТ к МОГ и особенно с наличием АТ к АП4 может отражать текущее аксональное повреждение и более злокачественное течение (Mariotto S.).

Препаратами 1-й линии при ОМ являются азатиоприн и ритуксимаб. Режим применения последнего не установлен. Мониторирование В-клеток методом проточной цитометрии не везде доступно. Представлен опыт лечения ОМ ритуксимабом без мониторинга периферических В-клеток. Пациентам вводили по 500 мг ритуксимаба дважды с 2-недельным интервалом и 500 мг через 6 мес. Далее следует исходить из состояния пациента, и мониторировать В-клетки (Apostolos-Pereira S. и соавт.).

Проведено сравнение эффективности азатиоприна и ритуксимаба у 68 пациентов с ОМ. У всех больных было ремиттирующее течение, средний балл инвалидизации составил 2,75. Азатиоприн назначали 35 больным (у 20 из которых обнаружены АТ к АП4+) по 50 мг/день, с увеличением дозы до 2–3 мг/кг/день и с добавлением перорального преднизолона. Ритуксимаб применяли у 33 пациентов (у 13 из них выявлены АТ к АП4+). Ритуксимаб вводили в дозе 1 г внутривенно, затем в той же дозе через 2 нед и затем каждые 6 мес. Оба препарата снижали частоту обострений и балл инвалидизации, но ритуксимаб лучше переносился (Shaygannejad V. и соавт.). При неэффективности другой терапии ритуксимаб применяли и у детей с хорошим эффектом (Ulatowska A. и соавт.).

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ

составлены с учетом требований Высшей аттестационной комиссии РФ и «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов

1. ОБЩИЕ ПРАВИЛА. Статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, из которого выходит статья, в необходимых случаях – экспертным заключением. В направлении следует указать, является ли статья диссертационной.

Статья должна быть подписана всеми авторами, что дает право журналу на ее публикацию в бумажном и (или) электронном формате и размещение на сайте журнала (издательства).

Нельзя направлять в редакцию работы, напечатанные в иных изданиях или отправленные в иные издания.

Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей. Датой поступления статьи считается время поступления окончательного (переработанного) варианта статьи.

2. ПЛАТА за публикацию рукописей с аспирантов не взимается.

3. СТАТЬЯ присылается в редакцию в распечатке (1 экз.) с обязательным приложением электронной версии или по электронной почте.

4. СТАТЬЯ должна быть напечатана шрифтом Times New Roman или Arial, размер шрифта 12, с двойным интервалом между строками, все поля, кроме левого, шириной 2 см, левое поле 3 см. Все страницы должны быть пронумерованы. Автоматический перенос слов использовать нельзя.

5. ОБЪЕМ статей не должен превышать 18 страниц (включая иллюстрации, таблицы, резюме и список литературы), рецензий и информационных сообщений – 3 стр.

6. ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ должен содержать: 1) фамилию и инициалы автора (авторов), 2) название статьи, 3) полное наименование учреждения, в котором работает автор, в именительном падеже с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности, 4) почтовый индекс учреждения, город, страну; 5) контактную информацию: Ф.И.О. полностью и адрес электронной почты автора, ответственного за переписку.

Если авторов несколько, у каждой фамилии и соответствующего учреждения проставляется цифровой индекс. Если все авторы статьи работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно, достаточно указать учреждение один раз.

Образец титульного листа:

Ю.А. Рахманин¹, И.Е. Зыкова¹, Т.П. Федичкина¹, Л.Г. Соленова²
ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ РОЛИ ВОДНОГО ФАКТОРА В РАСПРОСТРАНЕНИИ ИНФЕКЦИИ *Helicobacter pylori*

¹ФГБУ НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина Минздравсоцразвития РФ, 119121, Москва; ²ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, 115211, Москва

Для корреспонденции: Соленова Лия Геннадьевна, lsolenova@mail.ru

7. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ РИНЦ

На отдельной странице указываются дополнительные сведения о каждом авторе, необходимые для обработки журнала в Российском индексе научного цитирования: Ф.И.О. полностью на русском языке и в транслитерации, ученая степень, ученое звание, должность, e-mail для контактов с авторами статьи (можно один на всех авторов).

Образец:

Рахманин Юрий Анатольевич (Rakhmanin Yu. A.) – д.м.н., профессор, академик РАМН, директор института;

Зыкова Ирина Евгеньевна (Zykova I. E.) – д.м.н., рук. лаб. диагностики экологически зависимой патологии с группой гигиенической экспертизы;

Федичкина Татьяна Павловна (Fedichkina T. P.), к.м.н., в.н.с. лаб. диагностики экологически зависимой патологии с группой гигиенической экспертизы, fedichkina@yandex.ru

Соленова Лия Геннадьевна (Solénova L.G.) – д.б.н., ст. науч. сотр., lsolenova@mail.ru

8. Дальнейший ПЛАН ПОСТРОЕНИЯ оригинальных статей должен быть следующим: резюме, ключевые слова, краткое введение, отражающее состояние вопроса к моменту написания статьи и задачи настоящего исследования, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы по пунктам или заключение, список цитированной литературы.

Изложение статьи должно быть ясным, сжатым, без длинных исторических введений и повторов. Предпочтение следует отдавать новым и проверенным фактам, результатам длительных исследований, важных для решения практических вопросов.

Методика исследований должна быть описана очень четко, так чтобы ее легко можно было воспроизвести.

Нужно указать, являются ли приводимые числовые значения первичными или производными, привести пределы точности, надежности, интервалы достоверности, оценки, рекомендации, принятые или отвергнутые гипотезы, обсуждаемые в статье.

9. СТАНДАРТЫ. Все термины и определения должны быть научно достоверны, их написание (как русское, так и латинское) должно соответствовать «Энциклопедическому словарю медицинских терминов» (в 3-х томах, под ред. акад. Б.В. Петровского).

Лекарственные препараты должны быть приведены только в международных непатентованных названиях, которые употребляются первыми, затем в случае необходимости приводятся несколько торговых названий препаратов, зарегистрированных в России (в соответствии с

информационно-поисковой системой «Клифар-Госреестр» [Государственный реестр лекарственных средств]).

Желательно, чтобы написание ферментов соответствовало стандарту Enzyme Classification.

Желательно, чтобы наследуемые или семейные заболевания соответствовали международной классификации наследуемых состояний у человека (Mendelian Inheritance in Man [http://ncbi.nlm.nih.gov/Omim]).

Названия микроорганизмов должны быть выверены в соответствии с «Энциклопедическим словарем медицинских терминов» (в 3-х томах, под ред. акад. Б.В. Петровского) или по изданию «Медицинская микробиология» (под ред. В.И. Покровского).

Написание Ф.И.О., упоминаемых в тексте, должно соответствовать списку литературы. Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, физических, химических и математических величин и терминов (например, ДНК), допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте. Все вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются.

Дозы лекарственных средств, единицы измерения и другие численные величины должны быть указаны в системе СИ.

10. АВТОРСКОЕ РЕЗЮМЕ. Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте ОАО «Издательство «Медицина», на сайте Научной электронной библиотеки и индексируется сетевыми поисковыми системами.

По аннотации к статье читателю должна быть понята суть исследования. По аннотации читатель должен определить, стоит ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы. Приветствуется структура аннотации, повторяющая структуру статьи и включающая введение, цели и задачи, методы, результаты, заключение (выводы). Однако: предмет, тема, цель работы указываются в том случае, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы.

Резюме должно начинаться с информации, содержащейся на титульном листе. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 100–250 слов.

Резюме должно сопровождаться несколькими **ключевыми словами** или словосочетаниями, отражающими основную тематику статьи и облегчающими классификацию работы в компьютерных поисковых системах. Ключевые слова перечисляются через точку с запятой. Резюме и ключевые слова должны быть представлены **как на русском, так и на английском языках**. При переводе фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>. В отношении организации(ий) важно, чтобы был указан официально принятый английский вариант наименования.

11. ТРЕБОВАНИЯ К РИСУНКАМ, представленным на электронных носителях. Черно-белые штриховые рисунки: формат файла – TIFF (расширение *.tif), любая программа, поддерживающая этот формат (Adobe PhotoShop, Adobe Illustrator и т. п.); режим – bitmap (битовая карта); разрешение 600 dpi (пиксели на дюйм); возможно использование сжатия LZW или другого; носители CD-R, CD-RW; обязательно наличие распечатки, причем каждая иллюстрация должна быть распечатана на отдельном листе. Текст на иллюстрациях должен быть четким.

12. ПОДПИСИ К РИСУНКАМ И ФОТОГРАФИЯМ группируются вместе и даются на отдельном листе. Каждый рисунок должен иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. В подписях к микрофотографиям указываются метод окраски и увеличение.

13. ОФОРМЛЕНИЕ ТАБЛИЦ: сверху справа необходимо обозначить номер таблицы (если таблиц больше, чем одна), ниже дается ее название. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте и обязательно должны быть обработаны статистически. Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы.

14. БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ СПИСКИ. Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов и организаций, в которых они работают.

В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы – не более 60, в лекциях и других материалах – до 15. Библиография должна содержать, помимо основополагающих работ, публикации за последние 5 лет.

В списке литературы все работы перечисляются в порядке их цитирования. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Учитывая требования международных систем цитирования, библиографические списки входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей) и отдельным блоком тот же список литературы (References) в романском алфавите для международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

Транслитерируются фамилии авторов и русскоязычные названия источников. Переводятся названия статей, монографий, сборников статей, конференций с указанием после выходных данных, которые даются в цифровом формате, его языка (in Russian). Название источника выделяется курсивом.

Поскольку возможны различные варианты транслитерации фамилий, при приготовлении ссылок на статьи, опубликованные в журналах издательства «Медицина», рекомендуется использование данных с сайтов www.medlit.ru или www.elibrary.ru.

ТЕХНОЛОГИЯ ПОДГОТОВКИ ССЫЛОК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИСТЕМЫ АВТОМАТИЧЕСКОЙ ТРАНСЛИТЕРАЦИИ И ПЕРЕВОДЧИКА

На сайте <http://www.translit.ru> можно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу.

1) Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии, кроме названия книги или статьи, на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».

2) Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.

3) Переводим с помощью переводчика Google название статьи, монографии, сборника, конференции и т.д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирования.

4) Объединяем описания в транслите и переводное, оформляя в соответствии с принятыми правилами. При этом необходимо раскрыть место издания (Moscow) и, возможно, внести небольшие технические поправки.

5) В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи

Описание статьи из журнала

Krasovsky G.N., Yegorova N.A., Bykov I.I. Methodology of harmonizing hygienic standards for water substances, and its application to improving sanitary water legislation. Vestnik Rossiyskoy AMN. 2006; 4: 32-6 (in Russian).

Описание статьи из электронного журнала

Белозеров Ю.М., Довгань М.И., Османов И.М., Шабельникова Е.И., Магомедова Ш.М. Трофотропное влияние карнитена у подростков с пролапсом митрального клапана и повышенной утомляемостью. 2011. Available at: http://www.rosmedportal.com/index.php?option=com_content&view=article&id=1388:2011-10-04-02-23-15&catid=25:the-project (Accessed 31 October 2013).

Описание книги (монографии, сборника):

Pokrovskiy V.M., Korot'ko G.F., eds. Human physiology. 3rd ed. Moscow: Meditsina; 2013. (in Russian)

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union. Moscow: HSE Publ.; 1999. (in Russian)

Latysh V.N. Tribology of cutting. v.1: Frictional processes in metal cutting. Ivanovo: Ivanovo St. Univ.; 2009. (in Russian)

Описание материалов конференции

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. Features of the design of field development with the use of hydraulic fracturing. In: New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact: Proceedings of the 6th International symposium. Moscow; 2007: 267-72. (in Russian)

Описание Интернет-ресурса:

APA Style (2011). Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

Описание диссертации:

Semenov V.I. Mathematical modeling of the plasma in the compact torus: diss. Moscow; 2003. 300 p. (in Russian)

Описание ГОСТа:

State Standard 8.586.5-2005. Method of measurement. Measurement of flow rate and volume of liquids and gases by means of orifice devices. Moscow: Standartinform Publ.; 2007. (in Russian)

Описание патента:

Palkin M.V. The way to orient on the roll of aircraft with optical homing head. Patent 2280590, RF; 2006. (in Russian)

Примеры оформления ссылок на литературу для русскоязычной части статьи

Журнальные статьи:

Веркина Л.М., Телесманич Н.Р., Мишин Д.В., Ботиков А.Г., Ломов Ю.М., Дерябин П.Г. и др. Конструирование полимерного препарата для серологической диагностики гепатита С. Вопросы вирусологии. 2012; 1: 45-8.

Чучалин А.Г. Грипп: уроки пандемии (клинические аспекты). Пульмонология. 2010; Прил. 1: 3-8.

Aiuti A., Cattaneo F., Galimberti S., Benninghoff U., Cassani B., Callegaro L. et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. N. Engl. J. Med. 2009; 360(5): 447-58.

Glauser T.A. Integrating clinical trial data into clinical practice. Neurology. 2002; 58(12, Suppl. 7): S6-12.

Книги:

Медик В.А. Заболеваемость населения: история, современное состояние и методология изучения. М.: Медицина; 2003. 512 с.

Воробьев А.И., ред. Руководство по гематологии. 3-е изд. т. 3. М.: Ньюдиамед; 2005. 416 с.

Радзинский В.Е., ред. Перинеология: Учебное пособие. М.: РУДН; 2008. 78 с.

Beck S., Klobes F., Scherrer C., eds. Surviving globalization? Perspective for the German economic model. Berlin: Springer; 2005. 239 p.

Michelson A.D., ed. Platelets. 2nd ed. San Diego: Elsevier Academic Press; 2007. 1398 p.

Mestecky J., Lamm M.E., Strober W., eds. Mucosal immunology. 3rd ed. New York: Academic Press; 2005. 2064 p.

Главы в книге:

Иванова А.Е. Тенденции и причины смерти населения России. В кн.: Осипов В.Г., Рыбаковский Л.Л., ред. Демографическое развитие России в XXI веке. М.: Экон-Информ; 2009: 110-31.

Silver R.M., Peltier M.R., Branch D.W. The immunology of pregnancy. In: Creasey R.K., Resnik R., eds. Maternal-fetal medicine: Principles and practices. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2004: 89-109.

Материалы научных конференций, авторефераты:

Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: Материалы научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 8 июля 2009 г. СПб; 2009.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516-9.

European meeting on hypertension. Milan, June 15-19, 2007. Milan; 2007.

Harnden P., Joffe J.K., Jones W.G., eds. Germ cell tumours V: Proceedings of the 5th Germ cell tumour conference. 2001, Sept. 13-15; Leeds; UK. New York: Springer; 2001.

Мельникова Н.В. Клинико-биохимические и морфологические изменения печени у больных с атерогенной дислипидемией: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2008. 126 с.

Borkowski M.M. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans: diss. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002. 120 p.

Электронные источники:

Резолюция, принятая Генеральной Ассамблеей Организации Объединенных Наций № 66/288. Будущее, которого мы хотим. 27 июля 2012 года. Available at: <http://www.uncsd2012.org/thefuturewewant.html>; <http://daccess-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N11/476/12/PDF/N1147612.pdf?OpenElement>.

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am. J. Nurs. 2002; 102 (6). Available at: <http://www.psvedu.ru/journal/2011/4/2560.phtml>.

Автор несет ответственность за правильность библиографических данных.

15. РЕДАКЦИОННАЯ ЭТИКА.

Достоверность данных. Согласно этическим обязательствам ученые должны представлять достоверные результаты научной работы для публикации.

Авторство. Все лица, обозначенные как «авторы», должны соответствовать критериям этого понятия. Участие каждого автора в работе должно быть достаточным для того, чтобы принять на себя ответственность за ее содержание.

Конфликт интересов.

Участники процесса рецензирования и публикации должны сообщать о наличии конфликта интересов.

Множественные публикации. Редакция не рассматривает рукописи, одновременно представленные для публикации в другие журналы, а также работы, которые в большей части уже были опубликованы в виде статьи или стали частью другой работы, представленной или принятой для публикации каким-либо другим печатным изданием или электронными средствами массовой информации. Эта политика не исключает рассмотрение статьи, не принятой к публикации другим журналом, или полного описания, представленного после публикации предварительных результатов (тезисов), представленных на профессиональных конференциях.

Статьи, оформление которых не соответствует настоящим требованиям, рассматриваться не будут. Присланные рукописи, которые отозваны в публикации, обратно не возвращаются.

Авторские экземпляры не предусмотрены; журнал можно получить только по подписке.

С подробным изложением пунктов «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанными Международным комитетом редакторов медицинских журналов, в частности этических вопросов, можно ознакомиться на нашем сайте (в переводе от 2006 года), оригинальную версию (на английском языке, 2010 год) можно посмотреть на сайте www.ICMJE.org.