



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-rf.ru

Подписка на электронную версию журнала:
www.elibrary.ru

ISSN 1560-9545. Неврологический журнал. 2018.
Том 23. № 6. 269–324.

Неврологический журнал

Рецензируемый научно-практический журнал

Выходит один раз в два месяца

Основан в 1996 г.

6 • 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
Phone +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, 6. 269–324.

Printed in the printing office
«POLY PRINT SERVICE»

1, Kaluzhskaya pl., Moscow, 119049

Nevrologicheskiy zhurnal

NEUROLOGICAL JOURNAL

Bimonthly peer-reviewed scientific
and practical journal

6 • 2018

Volume 23

EDITORIAL BOARD:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL ADVISORY BOARD:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЗОРЫ

Казаков В.М., Скоромец А.А., Руденко Д.И., Стучевская Т.Р., Колынин В.О. Митохондриальные болезни: миопатии, энцефаломииопатии и энцефаломиелополиневропатии 272

Черных И.В., Щулькин А.В., Попова Н.М., Полупанов А.С., Якушева Е.Н. Новое направление профилактики и терапии болезни Паркинсона 282

ИССЛЕДОВАНИЯ

И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Меркулова М.С., Солодовников В.И., Коберская Н.Н., Перепелова Е.М., Синицын В.Е., Гридин В.Н., Яхно Н.Н. Метод спиновой маркировки артериальной крови в оценке регионарного церебрального кровотока у пациентов с болезнью Альцгеймера 290

Кайлева Н.А., Кулеш А.А., Горст Н.Х., Быкова А.Ю., Дробаха В.Е., Собянин К.В., Шестаков В.В. Взаимосвязь между мозговой перфузией и выраженностью проявлений церебральной болезни мелких сосудов по данным магнитно-резонансной томографии в контексте реабилитационного потенциала острого периода ишемического инсульта 299

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 возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на легкое когнитивное снижение в среднем, пожилом и старческом возрасте 309

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Григорьева В.Н., Нестерова В.Н. Синдром Гийена–Барре с бульбарными нарушениями, атаксией и гиперсомнией в дебюте заболевания 316

REVIEWS

Kazakov V.M., Skoromets A.A., Rudenko D.I., Stuchevskaya T.R., Kolynin V.O. Mitochondrial diseases: myopathies, encephalomyopathies and encephalomyelopolineuropathies

Chernykh I.V., Shchulkin A.V., Popova N.M., Polupanov A.S., Yakusheva E.N. New direction of Parkinson's disease prevention and therapy: review of the literature

CLINICAL RESEARCHES
AND CASE REPORTS

Merkulova M.S., Solodovnikov V.I., Koberskaya N.N., Perepelova E.M., Sinitsyn V.E., Gridin V.N., Yakhno N.N. Arterial spin labeling in assessing regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease

Kaileva N.A., Kulesh A.A., Gorst N.H., Bykova A.Y., Drobakha V.E., Sobyannin K.V., Shestakov V.V. The association between cerebral perfusion and severity of cerebral small vessel disease according to magnetic resonance imaging in the context of the rehabilitation potential in acute ischemic stroke

Yakhno N.N., Koberskaya N.N., Zakharov V.V., Grishina D.A., Lokshina A.B., Mkhitarayan E.A., Posokhov S.I., Savushkina I.Yu. The influence of age, comorbide cardiovascular and emotional factors on subtle cognitive decline in average, elderly and old age

CASE REPORT

Grigoryeva V.N., Nesterova V.N. Guillain-Barre syndrome with bulbar palsy, ataxia and hypersomnolence as initial clinical features

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.6:52

Казаков В.М.^{1,2}, Скоромец А.А.¹, Руденко Д.И.^{1,2}, Стучевская Т.Р.^{1,2}, Колынин В.О.^{1,2}

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ: МИОПАТИИ, ЭНЦЕФАЛОМИОПАТИИ И ЭНЦЕФАЛОМИЕЛОПОЛИНЕВРОПАТИИ

¹Кафедра неврологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 6/8, 197022, Россия

²Отделение нервно-мышечных болезней ГМПб 2, Санкт-Петербург, Россия

Митохондрии являются единственными субклеточными органеллами, содержащими свой собственный генетический материал, который наследуется исключительно по материнской линии и имеет свой собственный генетический код. Нуклеотидная последовательность митохондриальной ДНК (мтДНК) полностью расшифрована. В ней закодировано 13 структурных компонентов системы тканевого дыхания/окислительного фосфорилирования (ОФ), 22 молекулы транспортных РНК (тРНК) и две рибосомальные РНК (рРНК). Интерес к митохондриям возобновился с тех пор как стало известно, что мутации мтДНК приводят к заболеваниям у человека. Эти мутации происходят в 10–20 раз чаще, чем мутации ядерной ДНК. В статье приводится классификация митохондриальных болезней, обусловленных нарушением ОФ. Описаны клинические и генетические особенности, способы диагностики и принципы лечения отдельных форм митохондриальных болезней: миопатий, энцефаломиопатий, энцефалополлиневропатий с признаками гастроинтестинальной дисфункции или бокового амиотрофического склероза, наследственной невропатии зрительных нервов Лебера.

Ключевые слова: митохондриальные болезни, миопатии, энцефаломиопатии, диагностика и принципы лечения митохондриальных болезней.

Для цитирования: Казаков В.М., Скоромец А.А., Руденко Д.И., Стучевская Т.Р., Колынин В.О. Митохондриальные болезни: миопатии, энцефаломиопатии и энцефалополлиневропатии. *Неврологический журнал* 2018; 23 (6): 272–281 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-6-272-281>.

Для корреспонденции: Казаков Валерий Михайлович – д-р мед.наук, проф. кафедры неврологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8. E-mail: valerykazakov@mail.ru

Kazakov V.M.^{1,2}, Skoromets A.A.¹, Rudenko D.I.^{1,2}, Stuchevskaya T.R.^{1,2}, Kolynin V.O.^{1,2}

MITOCHONDRIAL DISEASES: MYOPATHIES, ENCEPHALOMYOPATHIES AND ENCEPHALOMYELOPOLINEUROPATHIES

¹Department of Neurology First St. Petersburg Pavlov State Medical University and

²Department of Neurology City Hospital 2 of St. Petersburg, Russia

Mitochondria are the only subcellular organelles to contain their own genetic material, which is exclusively maternally inherited and has its own genetic code. The nucleotide sequence was fully elucidated and encodes 13 structural components of the respiratory chain/OXPHOS system, 22 transfer RNAs (tRNAs), and 2 ribosomal RNAs (rRNAs). There has been renewed interest in mitochondria since the recognition that mutations of mtDNA cause human disease. This large number of mutations is happening the 10–20 times greater than nuclear DNA. In articles will written the classification of the mitochondrial diseases due to distribution of OXPHOS (OF), in which muscle or cerebral dysfunction may be predominate in the clinical picture as well as a described a peculiarities of clinical picture, pathological and genetic features, principles of diagnosis and treatment of some forms of mitochondrial diseases, namely: myopathy, encephalomyopathy, encephalomyelopolyneuropathy with gastrointestinal dysfunction or ALS signs and Leber's hereditary neuropathy.

Key words: mitochondrial diseases, myopathy, encephalomyopathy, diagnosis and principal of treatment of the mitochondrial diseases

For citation: Kazakov V.M., Skoromets A.A., Rudenko D.I., Stuchevskaya T.R., Kolynin V.O. Mitochondrial diseases: myopathies, encephalomyopathies and encephalomyelopolyneuropathies. *Nevrologicheskiy zhurnal (The Neurological Journal)* 2018; 23 (6): 272–281 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-6-272-281>.

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

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest in this work.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 06.09.18

Accepted 07.10.18

Введение

Митохондрии – это внутриклеточные органеллы, вырабатывающие большое количество энергии (АТФ). Митохондрии называют «энергетическими станциями» клетки. Они поглощают 90% кисло-

рода, поступающего в организм человека, и образуют 80–90% АТФ. Митохондрии имеют матриксы, наружную и внутреннюю мембраны [1]. На наружной мембране находятся ферменты, участвующие в активации и транспорте жирных кислот в

матрике митохондрий, для образования энергии за счет бета-окисления жирных кислот (образование ацетил-СоА, который является субстратом для цикла Кребса). Во внутренней мембране содержится 5 митохондриальных комплексов, которые участвуют в процессе выработки энергии (АТФ) за счет окислительного фосфорилирования (ОФ) коферментов НАДН и ФАДН₂. В матрике митохондрий происходит бета-окисление жирных кислот и расщепление различных метаболитов в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса) и образование коферментов НАДН и FADH₂, которые затем поступают во внутреннюю мембрану митохондрий, где окисляются в дыхательной цепи, представляющей систему транспорта ионов водорода и электронов через 4 митохондриальных (дыхательных) комплекса на молекулярный кислород. Главным транспортером электронов является СоQ10, который переносит электроны от комплексов I, II, а также электроны, образующиеся при окислении жирных кислот и длинноцепочечных аминокислот в цикле Кребса, на комплекс III, и цитохром С, транспортирующий электроны на комплекс IV [2].

Коэнзим Q10 и цитохром С наряду с переносом электронов по дыхательной цепи осуществляют также перенос ионов водорода из матрикса митохондрий в межмембранное пространство. В процессе обратного тока протонов внутрь матрикса митохондрий (в комплексе 5) происходит утилизация освобождаемой в дыхательной цепи энергии путем фосфорилирования АДФ в АТФ и других макроэргических фосфатов и создается запас энергии биологического окисления.

Митохондрии играют также важную роль в передаче генетической информации. Эти органеллы имеют свой геном, наследуемый по материнской линии. МтДНК, представленная в виде двухцепочечного кольца, содержит 37 генов, которые кодируют 2 рибосомальных ДНК, 22 информационных ДНК и 13 субъединиц полипептидов, участвующих в ОФ, переносе электронов и ионов водорода на кислород [1].

Респираторная цепь митохондрий находится под контролем двух отдельных генетических систем – ядерного генома (ядерная ДНК – яДНК) и митохондриального генома (мтДНК).

Большинство митохондриальных белков-ферментов, участвующих в ОФ, кодируется в яДНК и меньше – в мтДНК.

Комплекс I – NADH-СоQ оксидоредуктаза (обеспечивающий окисление НАДН, образующуюся при окислении жирных кислот, а также пирувата и аминокислот в цикле Кребса) включает 45 субъединиц полипептидов, из которых только 7 кодируются в мтДНК, а 38 – в яДНК;

Комплекс II – сукцинат-СоQ-оксидоредуктаза (обеспечивающий окисление ФАДН₂, образующуюся при окислении жирных кислот, а также аминокислот в цикле Кребса) содержит 5 субъединиц, все кодируются в яДНК;

Комплекс III – цитохром С-оксидоредуктаза включает 11 субъединиц полипептидов и только 1 – ци-

тохром В кодируется в мтДНК, а остальные 10 – в яДНК;

Комплекс IV – цитохром С-оксидаза содержит 13 полипептидов, из которых 3 кодируются в мтДНК и 10 – в яДНК;

Комплекс V – АТФ-синтетаза, осуществляющий синтез АТФ, включает 12 полипептидов, из которых 2 кодируются в мтДНК и 10 – в яДНК.

Таким образом, в митохондриальных комплексах содержится 67 полипептидов. Из них только 13 кодируются в мтДНК, а 54 полипептида – в яДНК то есть геном мтДНК контролируется геномом яДНК.

Описано более 200 различных точковых мутаций мтДНК и около 75% из них связаны с генами митохондриальной тРНК.

Как было указано, митохондриальные болезни, связанные с мутациями в мтДНК (дефект мтДНК), наследуются по материнской линии. Это обусловлено тем, что митохондрии находятся в хвосте сперматозоида, который отпадает при оплодотворении яйцеклетки, то есть мужчина не передает по наследству свои митохондрии. Однако те же фенотипы митохондриальных болезней, обусловленные мутациями ядерных генов, могут передаваться по законам Менделя.

Нарушение ОФ в митохондриях может быть первичным или вторичным. Это позволяет говорить о первичных и вторичных митохондриальных болезнях [3, 4].

Первичные митохондриальные болезни обусловлены мутациями в генах мтДНК и яДНК, кодирующих субъединицы дыхательных комплексов и АТФ-синтетазу (комплекс V), непосредственно повреждающие ОФ.

К вторичным митохондриальным болезням относятся те, которые связаны с мутацией ядерных генов (яДНК), кодирующих митохондриальные белки, непосредственно не связанные с ОФ. Однако недостаток или дисфункция этих белков может подавлять активность полипротеидов I–V комплексов и нарушать, вторично, ОФ. К таким болезням относятся атаксия Фридрейха (белок фратаксин), болезнь Вильсона (АТФаза типа 1В), спастическая параплегия Штрюмпеля (белки спастин, параплегин, штрюмпелин), спиноцеребеллярные атаксии (белок атаксин 1–4) и др.

Вторичные митохондриальные болезни также могут быть обусловлены мутациями в ядерных генах (яДНК), ответственных за синтез немитохондриальных белков, которые образуются в рибосомах цитоплазмы, но которые вторично могут повреждать митохондрии. Такие болезни включают болезнь Хантингтона (белок хантингтин), болезнь Паркинсона (белок паркин) и митохондриальную неврогастроинтестинальную энцефаломиопатию (белок тимидин фосфорилаза).

Митохондриальные болезни – это гетерогенная группа состояний, при которых митохондриальные нарушения (повреждение ОФ или нарушение окисления жирных кислот) вызывают различные клинические проявления. Митохондрии находятся в

клетках различных систем и органов, в частности в центральной и периферической нервной системе и в скелетных мышцах.

Иногда эти поражения имеют мультисистемный характер. Поэтому можно говорить о митохондриальных энцефалопатиях, миопатиях, энцефаломииопатиях, энцефалополиневропатиях, энцефаломиелополиневропатиях, кардиомиопатиях, неврогастроинтестинальных энцефаломииопатиях и других органопатиях

Митохондриальные миопатии, обусловленные нарушением окислительного фосфорилирования ([3] в модификации)

1. Прогрессирующая наружная офтальмоплегия с прогрессирующим птозом
2. Прогрессирующий птоз
3. Окуло-бульбарная форма (прогрессирующая наружная офтальмоплегия с миогенным бульбарным синдромом)
4. Конечностно-поясная форма с наружной офтальмоплегией
5. Лице-лопаточно-плечевая форма с наружной офтальмоплегией или без таковой
6. Генерализованная мышечная слабость без офтальмоплегии
7. Миопатия с миалгиями и миоглобинурией
8. Миопатия с подострым развитием

Митохондриальные миопатии

Клиника и диагностика

Клиническая диагностика митохондриальных миопатий, обусловленных нарушением ОФ, затруднена. Однако сочетание различных признаков и симптомов могут позволить заподозрить такую болезнь. Характерные жалобы у таких больных: 1) плохая переносимость физической нагрузки и повышенная утомляемость; 2) семейный анамнез, особенно если выявляется наследование по материнской линии; 3) наличие признаков мультисистемного поражения.

Гистохимическое исследование

Гистохимическое исследование биоптата мышцы – лучшее средство для диагностики митохондриальных миопатий. При световой микроскопии ведущим морфологическим признаком митохондриальных болезней, связанных с нарушением ОФ, является обнаружение волнистых (фестончатых) красных волокон (ВКВ) в мышце при окраске трихромом по Гомори.

При окрашивании на СДГ (и NADH-тетразолиум редуктаза) волнистые волокна (ВВ) очень интенсивно окрашиваются в синий цвет (ВСВ), и это окрашивание более чувствительно для обнаружения измененных волокон.

Эти окраски демонстрируют субсарколеммальные скопления измененных митохондрий (пролиферация митохондрий), интенсивно окрашенных (в красный цвет только при окраске по Гомори, и в синий цвет – при окраске на СДГ), которые придают сарколемме

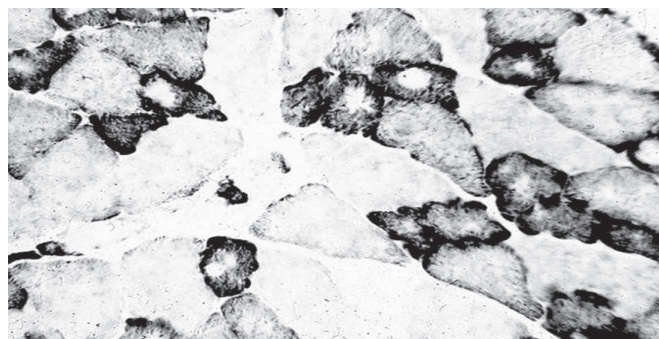


Рис. 1. Поперечный срез прямой мышцы бедра у мыши с тиреотоксической миопатией. Отмечается высокая активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) под сарколеммой мышечных волокон I типа (1,8–2 процента), которая обусловлена массивной пролиферацией митохондрий. Окраска на СДГ, $\times 200$. Наблюдение В.М. Казакова [5].

Fig.1. Cross section of rectus femoris muscle of a thyrotoxic myopathy mouse. There is a great activity of SDH in the subsarcolemmal area of type I fibres (1.8–2 proc.) due to the massive proliferation of mitochondria. Stain of SDH, $\times 200$. Observation of Kazakov V.M. [5].

волнистый вид. ВКВ/ВСВ представляют собой морфологический субстрат повреждения мтДНК.

Другой гистохимический маркер митохондриальных болезней – окрашивание на цитохром С-оксидазу (ЦОК). При этом наиболее часто выявляются ЦОК-негативные волокна, которые могут иногда чередоваться с ЦОК-позитивными волокнами. Окрашивание на ЦОК также может выявить ВКВ.

Следует сказать, что ВКВ, СДГ-позитивные (ВСВ) и ЦОК-негативные волокна не являются строго специфичными для митохондриальных болезней с нарушением ОФ и могут встречаться при воспалительных миопатиях, тиреотоксической миопатии (рис. 1) [5] и при миозите. Однако наличие ВКВ чаще связано с мутациями в митохондриальных генах (мтДНК и мт тРНК). В случаях делеций, измененные молекулы мтДНК присутствуют в наибольшем количестве в ВКВ и ЦОК-негативных волокнах.

Электронная микроскопия. При электронной микроскопии (ЭМ) митохондрии образуют крупные скопления и локализуются в основном под сарколеммой. Они могут иметь очень большой или очень маленький размер. Характерным признаком является наличие паракристаллических включений в митохондриях, которые локализованы в матриксе или в межмембранном пространстве, а также пролиферация увеличенных в размере митохондрий, многие из которых содержат измененные кристы.

Биохимические исследования. Существует важный биохимический тест для диагностики митохондриальных болезней ОФ – это увеличение лактата в крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Устойчивый необъяснимый молочнокислый ацидоз может быть важным признаком нарушения ОФ.

Однако для точного диагноза митохондриальной болезни необходим молекулярно-генетический ана-

лиз мтДНК (и яДНК) с использованием метода Саузерна, ПЦР и других молекулярных методик.

Митохондриальные миопатии — митохондриальные болезни, при которых клинические признаки обусловлены преимущественным поражением и характерными гистологическими изменениями в скелетной мышце [3, 4].

Прогрессирующая наружная офтальмоплегия с прогрессирующим птозом (ПНО)

ПНО является одним из наиболее частых проявлений митохондриальных миопатий. Болезнь обычно развивается незаметно в подростковом и молодом возрасте. Как правило, появляются симметричный медленно нарастающий птоз и ограничение движения глазных яблок во всех направлениях, особенно вверх. Заболевание медленно прогрессирующее.

У всех 10 описанных больных [6] с «чистой» ПНО обнаруживали отсутствие цитохром-С-оксидазы (комплекса IV). При гистохимическом исследовании биоптата мышцы выявлялись ВВ. При окраске на ЦОК наблюдали мозаичное распределение неокрашенных волокон, включая ВКВ, лишенных активности этого фермента (ЦОК-негативные волокна) [3].

Генетика ПНО. Болезнь генетически гетерогенная. Описаны спорадические случаи [3]. Более чем у половины больных с ПНО обнаруживают единичную обширную делецию или дупликацию (или то и другое) в мтДНК. У других больных ПНО, наследованная по материнской линии, была обусловлена точковыми мутациями наиболее часто в гене митохондриальной тРНК.

Описаны также родословные, в которых ПНО наследовалась по аутосомно-доминантному типу или аутосомно-рецессивному типу [7]. В этих случаях выявлялись множественные делеции мтДНК, которые являлись вторичными по отношению к мутациям ядерных генов. Часто обнаруживают дефицит цитохром С-оксидазы или CoQ10.

Генетические локусы, предрасположенные к множественным делециям, были картированы в хромосомных районах 15q25 (ПНО-1), 4q35 (ПНО-2), 10q23-24 (ПНО-3) и (ПНО-4)10q24. Однако ядерные гены, ответственные за ПНО, ещё не расшифрованы.

ПНО — клинически и генетически гетерогенное заболевание. Часто ПНО сочетается со слабостью мышц лица, плечевого пояса и проксимальных отделов рук (лице-лопаточно-плечевой фенотип) или с вовлечением мышц плечевого и тазового пояса, а также проксимальных отделов конечностей (конечно-поясной фенотип) или со слабостью бульбарных мышц (окулобульбарный фенотип). Часто ПНО ассоциируется с митохондриальными энцефаломиопатиями. ПНО нужно дифференцировать с другими неврологическими болезнями с признаками птоза. Птоз может возникать вследствие слабости мышцы, поднимающей веко или гладкой мышцы верхнего века (мышца Мюллера). Различают следующие разновидности патогенеза птоза [8].

Миогенный птоз: мышечные дистрофии с вовлечением бульбарных мышц — окуло-фарингеальная форма, конгенитальные миопатии — митобулярная, центронукулярная, нитевидная и митохондриальная; орбитальный миозит, миозит мышцы, поднимающей верхнее веко, полимиозит, нарушения обмена калия, миастения, ботулизм, экзофтальмическая офтальмоплегия (дистиреоидная офтальмопатия, аутоиммунная инфильтративная орбитопатия с вовлечением экстраокулярных мышц).

Неврогенный птоз: болезни с поражением глазодвигательного нерва (аневризма задней соединительной и верхней мозжечковой артерий, процесс в полости орбиты, синдром верхней глазничной щели, тромбоз кавернозного синуса, сахарный диабет, энцефалопатия Вернике, офтальмоплегическая мигрень).

Симпатический птоз: слабость или снижение тонуса мышцы Мюллера. Синдром Горнера вызывается поражением центральной и периферической нервной системы: диэнцефальной области, ствола мозга и цилиоспинального центра, симпатических волокон, вокруг внутренней сонной артерии и в верхней глазничной щели. Этот тип птоза обычно сопровождается миозом, энофтальмом и часто уменьшением потоотделения на той же стороне лба.

Лечение ПНО. Лечение 7 больных с ПНО и синдромом Кирнса-Сейра в течение 1 года с использованием коэнзима Q10 по 120 мг в день привело к улучшению неврологических функций и снижению уровня молочной и пировиноградной кислоты в сыворотке крови после стандартной физической нагрузки [9].

Изолированная миопатия скелетных мышц (без ПНО)

Жалоба на затруднения при физической нагрузке может быть единственным симптомом митохондриальной миопатии. Усталость обычно наступает после длительной и повторяющейся физической нагрузки, требующей неоднократного сокращения мышц. Легкая слабость может выявляться в проксимальных отделах конечностей, преимущественно в руках. Слабость и плохая переносимость физической нагрузки могут иногда сопровождаться миоглобинурией. Как и при ПНО, клиническое течение заболевания относительно благоприятно.

Генетика и диагностика. Дефекты мтДНК, связанные с изолированной миопатией скелетных мышц, включают множественные делеции и точковые мутации в гене митохондриальной тРНК. Описана больная с фенотипом конечно-поясной миопатией, с преимущественной слабостью в мышцах поясов и проксимальных отделах конечностей. Диагноз (дефицит цитохрома b) установлен при фосфорно-МР-спектроскопии [10].

Лечение. После лечения в течение 1 года менадиолоном (витамин К3) (сначала 40 мг в день, затем 80 мг в день) и витамином С (2 г в день) отмечено улучшение — уменьшение слабости мышц плечевого и тазового пояса.

Митохондриальная миопатия с атипичным подострым началом (полимиозитоподобная форма)

Приводим описание случая [11]. Женщина в возрасте 38 лет в течение 1 года отмечала небольшие боли в мышцах и слабость. Затем в течение 6 нед из-за быстро нарастающей слабости мышц ног перестала ходить. В крови обнаружено значительное повышение уровня КФК и молочной кислоты. СОЭ – 65/45 мм/ч. ЭНМГ – сенсорная полиневропатия. Дифференциальный диагноз – полимиозит и миозит с включенными тельцами.

Гистохимия (Гомори трихром) биоптата мышцы – волнистые красные волокна, нет воспалительных изменений и некроза мышечных волокон. Электронная микроскопия биоптата мышцы кристы в митохондриях.

Биохимические исследования – уменьшена активность ферментов митохондриальных комплексов I, III и IV. Анализ ДНК – исключены синдромы MELAS, MERFF, Kearns-Sayre. Установлен диагноз: митохондриальная миопатия (с подострым началом)

Лечение: CoQ10 – 120 мг/сут, L-карнитин 3 г/сут, витамин С – 2 г/сут, витамин Е – 800 мг/сут. Через 3 нед отмечалось значительное улучшение. Через 3 мес больная стала самостоятельно ходить и через 1 год – полное выздоровление. Во всех подобных случаях рекомендуется исследование уровня молочной кислоты в крови.

Митохондриальные энцефаломиопатии, обусловленные нарушением ОФ (общая характеристика) [3, 4, 12]

Термин «митохондриальная энцефаломиопатия» впервые предложен Shapira и Nygel в 1975 г. для описания митохондриальных болезней, при которых наблюдается одновременное поражение скелетных мышц и ЦНС.

Дисфункция ЦНС доминирует в клинической картине. Как и при митохондриальных миопатиях в мышцах появляются: ВКВ/ВСС, ЦОК-негативные волокна, кристы в митохондриях, молочнокислый ацидоз в ЦСЖ и в крови, и выявляется дефект субъединиц полипептидов митохондриальных комплексов.

Эти болезни являются мультисистемными, и в большинстве случаев поражение ЦНС комбинируется с поражением периферических нервов, скелетных мышц, сердца, сетчатки. Случается вовлечение желудка, кишечника, печени и почек. По тяжести проявлений больные с митохондриальными энцефаломиопатиями можно разделить на 2 группы.

В первой группе, проявляющейся тяжелой митохондриальной дисфункцией, болезнь начинается сразу после рождения. В большинстве случаев у младенца выявляются выраженная гипотония, метаболический ацидоз с повышением молочной кислоты, быстрое прогрессирование, и смерть наступает в детском возрасте.

Вторую группу митохондриальных энцефаломиопатий составляют больные, которые после

рождения и в раннем детстве не имеют признаков болезни, и они появляются значительно позднее. В эту группу включены: синдром Кирнса-Сейра, митохондриальная энцефаломиопатия с молочнокислым ацидозом и инсультоподобными атаками (синдром MELAS), миоклоническая эпилепсия с волнистыми красными волокнами (синдром MERFF), невропатия зрительных нервов, Энцефаломиелопатия, напоминающая боковой амиотрофический склероз – БАС (mitochondriopathy with ALS syndrome) (табл. 1).

Отдельные формы митохондриальных энцефаломиопатий (клиника, диагностика, генетика и лечение)

Синдром Кирнса-Сейра

Клиника. Кирнс и Сейр в 1958 г. (цит. по [13]) впервые описали ассоциацию:

ПНО (миопатии) с пигментной дегенерацией сетчатки и нарушением сердечной проводимости (полная блокада сердца). В большинстве случаев болезнь развивается до 20 лет. Постепенно появляется симметричный двусторонний птоз. Параллельно с птозом медленно развивается прогрессирующая наружная офтальмоплегия (рис. 2). Нарушается движение глазных яблок во все стороны. Мо-

Таблица 1.

Классификация митохондриальных энцефаломиопатий [3, 4]

	Мутация	Лок. гена	Тип наслед.
Синдром Кирнса-Сейра	делеции	мтДНК	спорад.
Митохондриальная энцефаломиопатия, молочнокислый ацидоз и инсультоподобные эпизоды (синдром MELAS)	точковые 10 8	мтДНК мт тРНК	X-сцепленный
Миоклоническая эпилепсия с шероховатыми волокнами (синдром MERFF)	точковые 3	тРНК мтДНК	X-сцепленный
MELAS/MERRF	точковые	мт тРНК	X-сцепленный
Наследственная невропатия зрительных нервов Лебера (ННЗН)	точковые	тРНК	X-сцепленный
ННЗН/MELAS	точковые	мтДНК	X-сцепленный
Невропатия, атаксия и ретинит пигментный (синдром HAPPI)	точковые	мтАТФаза 6 ген	X-сцепленный
Митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия (МНГИЭ)	делеции	мтДНК	АР



Рис. 2. Синдром Кирнса–Сейра. У больного 30 лет выявляется птоз и наружная офтальмоплегия. Наблюдение Казакова В.М.

Fig 2. In patient aged 30 with Kearns-Sayre Syndrome are observe the hemi-ptosis and external ophthalmoplegia with both sides. (Kazakov's observation)

Table 1.

Classification of mitochondrial encephalomyopathies [3, 4]

	Mutation	Local.gene	Heredity
Kearns-Sayre Syndrome	deletion	mtDNA	sporad.
Mitochondrial Encephalo-Myopathy with Lactic Acidosis And Stroke-like Episodes (syndrome MELAS)	point 10 point 8	mtDNA mt tRNA	Xlink
Miclonic Epileosy with Ragged Red Fibres (MERRF)	point point 3	tRNA mtDNA	Xlink
MELAS/MERRF	point	mt tDNA	Xlink
Leber Hereditary Optic Neuropathy (LHON)	point	tRNA	Xlink
MELAS/LHON	point	mtDNA	Xlink
Neuropathia, Ataxia and Retinitis Pigmentosa (NARP)	point	mtATPase 6 gene	Xlink
Mitochondrial Neurogastro-intestinal Encephalopathy (MNGIE)	deletion	mtDNA	AR

жет быть кратковременная диплопия. Изменения сетчатки у этих больных обусловлены первичной дегенерацией пигментного эпителия сетчатки с последующей дегенерацией самой сетчатки. На глазном дне определяются скопления пигмента («соль с перцем»).

ПНО и пигментная дегенерация сетчатки часто ассоциированы с нарушением сердечной проводимости, а также задержкой роста, мозжечковой атаксией, сенсорно-невральной глухотой, повышением содержания белка (до 1 г) в ЦСЖ. Дефекты сердечной проводимости включают левый передний полублок, атриовентрикулярную блокаду второй степени и полную блокаду сердца. Для предупреждения полной блокады сердца рекомендуется имплантация водителя ритма на ранней стадии болезни. Часто отмечается эндокринопатия – нарушение усвоения глюкозы, гипопаратиреоз, гипотиреоз и дефицит гормона роста. Течение заболевания характеризуется прогрессирующим ухудшением. Смерть наступает в течение второй или третьей декады жизни от полной атриовентрикулярной блокады сердца [3].

Диагностика и генетика. В мышечных биоптатах присутствуют как ВКВ, так и ЦОК-негативные волокна.

На аутопсии – спонгиформные изменения, преимущественно в глубоких отделах белого вещества головного мозга и мозжечка, в стволе и в задних канатиках спинного мозга.

При молекулярно-генетическом исследовании у 90% больных с синдромом Кирнса-Сейра обнаружены обширные делеции или дупликации в мтДНК скелетных мышц. Однако описан необычный больной с типичным синдромом Кирнса-Сейра, у которого при использовании метода Саузерна выявлена единственная делеция размером 4.9 кб в 6 различных тканях, включая мышцу. Делеция включала дефекты генов, контролирующих 2 субъединицы комплекса АТФ-синтазы, одну субъединицу комплекса цитохром С-оксидазы, и 4 субъединицы комплекса NADH CoQ. Таким образом, у этого больного в результате делеции обнаружен дефицит комплексов I + IV + V [12, 14]. Описаны редкие больные с синдромом Кирнса-Сейра с нарушением активности субъединиц комплексов I+III и комплексов II+III со значительным снижением CoQ10. Лечение этих больных CoQ10 дало положительный эффект.

Лечение при синдроме Кирнса-Сейра: коэнзим Q10 в дозе 150 мг в день назначали в течение 1 года и затем – по 100 мг/день в течение второго года. Это лечение привело к уменьшению тремора и атаксии и снижению уровня молочной кислоты в сыворотке крови и в мышце. Однако наружная офтальмоплегия, дегенерация сетчатки и сердечная дисфункция сохранялись в прежней степени.

У двух других описанных больных с синдромом Кирнса-Сейра обнаружено снижение цитохром-С-оксидазы (дефект комплекса IV). Этот синдром часто является спорадическим.

Дифференциальный диагноз Синдрома Кирнса-Сейра с синдромом SANDO

Синдром SANDO включает сенсорную атактическую невропатию с дизартрией (или дисфагией) и офтальмопарез, обусловленный множественными делециями митохондриальной ДНК. Начало клинических проявлений – в возрасте от 19 до 39 лет. У больных выявляются атактическая походка, снижение суставного и вибрационного чувства вследствие сенсорной аксональной полиневропатии [15, 16].

Митохондриальная энцефаломиопатия, молочнокислый ацидоз и инсультоподобные эпизоды (синдром MELAS)

Клиника. Pavlakis S.G. и соавт. [15] (17) в 1984 г. описали синдром, включавший генерализованные эпилептические приступы, головную боль и инсультоподобные эпизоды с преходящей гемиплегией или гемипарезом в сочетании с молочнокислым ацидозом и биохимическими (снижение активности ферментов ОФ и морфологическими (ВКВ) признаками митохондриальной дисфункции, который наследовался по материнской линии. Болезнь может начинаться в любом возрасте от 2 до 40 лет.

Большинство больных с синдромом MELAS имеют нормальное развитие и чувствуют себя здоровыми до тех пор пока не появляются преходящие головные боли мигренозного характера с тошнотой и рвотой. Затем в возрасте 5–15 лет появляются инсультоподобные эпизоды. Они проявляются корковой слепотой, гемипарезом, локальными парезами мышц или гемиплегией, дисфагией или афазией.

В начале заболевания вся симптоматика быстро регрессирует, несмотря на грубые изменения при КТ головы (очаг пониженной плотности в затылочной доле). Однако гемиплегия или гемипарез могут сохраняться до нескольких недель. Причина инсультов неизвестна. Они могут быть обусловлены или ангиопатией мелких сосудов, что подтверждается наличием пролиферации митохондрий в сосудистой стенке, или прямым нарушением ОФ в клетках паренхимы мозга («метаболический инфаркт»). У больных с синдромом MELAS часто развиваются генерализованные клонико-тонические судороги и миоклонии. Энцефалопатия может проявляться деменцией. Выявляются также, как и при других митохондриальных болезнях, ограниченная переносимость физической нагрузки, признаки миопатии с похуданием и слабостью проксимальных мышц. Могут страдать мимические мышцы и появляется амимия [15].

Диагностика. В случае MELAS при КТ головного мозга, как правило, выявляются двухсторонние симметричные кальцификаты в базальных ганглиях. После острого инсультоподобного приступа при КТ головного мозга выявляется снижение плотности, на МРТ – повышенной интенсивности сигнал на T2-взвешенных изображениях в зоне инфаркта в затылочной и теменной долях, которая не соответствует району васкуляризации сосуда.

В ЦСЖ концентрация лактата постоянно повышена в 2–3 раза. Концентрация лактата в крови повы-

шается во время приступов острой энцефалопатии. При биохимическом исследовании мышцы могут обнаруживаться изолированный дефект комплекса I или комбинированные дефекты комплексов I, II и IV.

В отличие от других митохондриальных миопатий, при гистохимическом исследовании мышечные волокна окрашиваются положительно на ЦОК, редко можно найти и ЦОК-негативные волокна с ВКВ. При электронной микроскопии – увеличенные митохондрии с измененными кристами и паракристаллические включения.

Генетика. Синдром MELAS наиболее часто наследуется по материнской линии и связан с 10 различными точковыми мутациями мтДНК, 8 из которых локализованы в мт тРНК. У 80% больных точковая мутация состоит в замене аденина на гуанин в нуклеотиде 3243. Чаще мутации одновременно происходят в комплексах I, III и IV и реже только в комплексах I или IV. Фенотипы, связанные с этой мутацией, гетерогенны. Кроме того, анализ родословных часто выявляет пресимптоматических больных среди родственников матери с наличием данной мутации.

Лечение. Прием CoQ10 в дозе 210 мг/день и идебенон (нобен) в дозе 180 мг/день (начальная доза 90 мг/день) в течение 11 мес приводит к уменьшению расстройств чувствительности, мышечной слабости и атаксии, вызванной периферической невропатией, снижению уровня лактата в сыворотке крови. Дихлороацетат является активатором пируватдегидрогеназного комплекса, расположенного на внутренней мембране митохондрий, и снижает уровень молочной кислоты. Этот препарат эффективен для лечения больных с MELAS [18, 19].

Миоклоническая эпилепсия с волнистыми красными волокнами (синдром MERRF)

Течение болезни разнообразное: медленно прогрессирующее в одних случаях, в других – быстрое ухудшение состояния. Основные признаки болезни включают миоклонии, эпилептические припадки, мозжечковую атаксию и миопатию с ВКВ. Отмечаются случаи со стертыми или неполными признаками болезни: деменция, периферическая невропатия, снижение слуха, атрофия зрительного нерва, низкий рост, липоматоз и спастическая параплегия. У ряда больных отсутствуют ВКВ в мышцах. Выявляются родственники матери с легкой симптоматикой или без симптомов болезни, но имеющие мутации в мтДНК.

Генетика. У 80% больных с синдромом MERRF выявляется точковая мутация: замена аденина на гуанин в позиции 8344 в гене тРНК. Имеются сообщения о развитии заболевания у больного с множественными делециями мтДНК, обусловленной мутацией ядерных генов. Кроме того, описаны больные, у которых наблюдалось сочетание двух болезней – MERRF и MELAS с разными точковыми мутациями в мт тРНК. Мутации чаще происходят в комплексе I и IV (комбинированная недостаточность комплексов) или в комплексе I.

Диагностика. Повышение лактата в плазме и ЦСЖ не является типичным признаком болезни. В дополнение к ВКВ в мышечных биоптатах часто встречаются ЦОК-негативные волокна.

Наследственная невропатия зрительных нервов Лебера.

Клиника. Эта болезнь, наследуемая по материнской линии, проявляется билатеральной, острой или подострой, болезненной потерей центрального зрения, обусловленного атрофией зрительных нервов. Средний возраст начала – 23 года, и в 90% случаев болезнь проявляется до 45 лет. Почти 85% заболевших лиц – мужчины. В острой фазе болезни отмечаются характерные изменения на глазном дне: микроангиопатия вокруг соска зрительного нерва, набухание волокон нерва и сетчатки. Однако эти изменения могут быть слабо выражены и легко пропускаются. Кроме того, некоторые авторы считают, что в остром или подостром периоде развития болезни перипупиллярная микроангиопатия на глазном дне может отсутствовать.

В большинстве случаев у больных наблюдается тяжелая и стойкая потеря зрения в течение нескольких недель на оба глаза. Однако у 50% больных интервал между поражением обоих глаз занимает 2-4 мес и реже – 1 год [18]. В отдельных случаях зрение может восстанавливаться через 6-12 мес. Описано внезапное улучшение зрения через много лет после появления слепоты [20, 21].

Болезнь Лебера представляет особый интерес. Это системное заболевание, при котором одновременно с потерей зрения, поражением сердца и скелетных мышц у больных часто выявляется различная неврологическая симптоматика, похожая фенотипически на другие нервные болезни. Так описаны сочетания болезни Лебера с распространенными поражениями нервной системы, напоминающими рассеянный склероз с перивентрикулярной демиелинизацией на МРТ, параличи Штрюмпеля, болезнь Паркинсона с тремором и изменениями на КТ (поражение базальных ганглиев), болезнь Шарко-Мари-Туса с периферической моторно-сенсорной полиневропатией, межъядерную офтальмоплегию, синдром Парино, миоклонию глазных яблок и нёба, скелетные аномалии.

Генетика. У больных с невропатией Лебера и их родственников обнаружено 15 точковых мутаций в генах мтДНК, повреждающих комплексы I, III и IV. Однако многие из этих мутаций были также обнаружены у здоровых людей. Не исключается также возможность, помимо мутации генов мтДНК, возникновения вторичных мутаций в генах, кодирующих первый комплекс новых антигенов гистосовместимости, играющих роль в появлении аутоиммунных механизмов в патогенезе болезни. Этим можно было бы объяснить сосуществование болезни Лебера с рядом клинических синдромов (например, рассеянный склероз, полиневропатия). Не исключается наличие локуса в X-хромосоме, связанного с потерей зрения, что объясняет преобладание мужчин.

Лечение. По данным Klopstock T. и соавт. [22],

больные с невропатией Лебера (мутации – m.3460G A, m. 11778G>A and m. 144684 T>C and mitochondrial DNA mutations) имели положительный эффект при терапии идебеноном (Нобен): по 900 мг в день (по 300 мг 3 раза в день) в течение 24 нед. Лечение большими дозами идебенона безопасно и хорошо переносилось больными. Отмечалось улучшение остроты зрения на оба глаза.

Невропатия, атаксия и ретинит пигментный (синдром NARP)

Болезнь редко описывается в литературе. Синдром NARP наследуется по материнской линии. Он характеризуется проксимальной неврогенной слабостью мышц с сенсорной полиневропатией, пигментной ретинопатией, судорожными приступами, атаксией, трудностями обучения, деменцией. Наличие ВКВ в мышце не является признаком этого синдрома. Синдром обусловлен точковой мутацией в генах мтДНК. Повреждается комплекс 5, субъединица 6 АТФ-синтетаза.

Митохондриальная неврогастроинтестинальная энцефаломиопатия

Клиника. Описана у больных в возрасте от 10 до 52 лет. На первый план выступают: синдром мальабсорбции с нарушением моторики желудка и кишечника с частыми псевдообструкциями, диарея, тошнота, рвота, кахексия, диффузная лейкоэнцефалопатия, эпилептические припадки [23]. Отмечаются также поражение наружных мышц глаз разной степени (птоз, офтальмопарез или офтальмоплегия), миопатия с гипоплазией скелетных мышц или сенсорно-моторная полиневропатия разной степени выраженности. Однако все эти признаки отступают в своих проявлениях на второй план. Другие признаки: низкий рост, гипокалиемия, кардиопатия, гепатопатология, повышение уровня молочной кислоты в крови и ЦСЖ [24].

Генетика. Наследование аутосомно-рецессивное. При исследовании мтДНК выявляются множественные делеции в гене тимидин фосфорилазы. Ген картирован в хромосоме 22q13. Болезнь клинически и генетически гетерогенная. Наблюдаются случаи без лейкоэнцефалопатии.

Лечение. Удаление токсических продуктов с помощью гемодиализа. Для стойкого улучшения состояния рекомендован постоянный гемодиализ в течение 1 года, CoQ10 [23, 25].

Митохондриальная энцефаломиопатия, напоминающая БАС

Описана женщина 37 лет, у которой с 1993 г. были выявлены клинические и ЭНМГ-признаки БАС – сочетанное поражение центрального и периферического нейронов двигательного пути, спонтанная активность потенциалов двигательных единиц. Отмечены также увеличение печени, гипотиреоз и синусовая тахикардия. В связи с тем, что мать и сестра больной умерли от БАС, у больной установлен диагноз семейного БАС. Однако мутация в гене супероксид-

дисмутаза не была обнаружена, с другой стороны, выявлено повышение уровня молочной кислоты в крови и при биопсии мышцы обнаружен дефицит цитохром-С-оксидазы и изменение митохондрий.

При исследовании ДНК мышцы выявлена точковая мутация (замена изолейцина тРНК) в гене АТФазы и в гене цитохром-В. В связи с этим диагноз БАС заменен на митохондриопатию (или митохондриальную энцефаломиелопатию) [25]. Таким образом, митохондриальная цитопатия может напоминать БАС по фенотипу и электрофизиологическим данным. Поэтому у больных с БАС-фенотипом в случае медленного прогрессирования и наличия мультисистемного поражения необходимо исключать митохондриальную цитопатию (энцефаломиелопатию).

Принципы метаболической терапии митохондриальных болезней

Коррекция дыхательной цепи – комплексов I, 2, 3.

1. Убиквинон (CoQ10) по 90–800 мг (или 5 мг/кг) в день в течение 1–12 мес. Лечение мышечной утомляемости. CoQ10 – главный транспортер электронов с 1 и 2-го на 3-й комплекс. Кроме того, он сильный антиоксидант (в 5 раз сильнее витамина Е). Оказывает положительное действие на метаболизм сердечной мышцы. У всех людей после 20 лет содержание коэнзима Q начинает снижаться, у пожилых – остается мало коэнзима CoQ10. В 1987 г. CoQ10 объявлен в США незаменимым пищевым компонентом. Статины одновременно блокируют цепь образования холестерина и коэнзима Q. При лечении статинами нужно назначать коэнзим Q10 от 100–200 мг до 400–800 мг в день [28].
2. Идебенон (нобен) – аналог убиквинона (CoQ); антиоксидант, блокирует перекисное окисление липидов и образование свободных радикалов, участвует в транспорте электронов в дыхательной цепи митохондрий. Обычная доза при митохондриальных болезнях – 5 мг на 1 кг массы тела в день (при невропатии Лебера – 900 мг в день (по 300 мг 3 раза в день, после еды, в течение 24 нед; при болезни Дюшенна и Фридрейха – по 400–500 мг в день в течение 1 года) [22].
3. Менадион (витамин K3) 40–80 мг в день при дефиците цитохрома В.
4. Рибофлавин 75–100–400 мг в день в течение 6 мес. При дефиците комплексов I или II, и при дефиците ацил-коэнзим А дегидрогеназ (160–400 mg/day).
5. L-карнитин (L-carnitine). Обычная доза до 3000 мг/день (по 1 г 3 раза в день). При карнитиновой миопатии – 100 мг на 1 кг массы тела в день.
6. Преднизолон 20 мг через день (есть другие схемы) или 1,0 г или 1,5 г на 1 кг массы тела)
7. Дихлороацетат по 25 мг на 1 кг массы тела в день для снижения уровня молочной кислоты (при молочнокислом ацидозе) и нормализации пируват дегидрогеназного комплекса I при синдроме MELAS [17, 19]

8. L-Аргинин при синдроме MELAS по 0,15–0,3 на 1 кг/массы тела внутривенно при инсульт-подобных симптомах в острой фазе, затем – внутрь.

В качестве дополнительных средств используют: тиамин 300 мг в день, никотинамид по 50–70 мг на 1 кг массы тела в день, витамин B₁₂, лецитин 100 мг в день, мультивитамины в течение 6 мес, карбамазепин, ламотриджин, а также фенитоин (финлепсин), фенобарбитал и топирамат) для лечения эпилептических приступов при синдроме MELAS.

Инвазивная вентиляция, а также аэробная тренировка больных с митохондриальными болезнями при инфантильном дефиците цитохром оксидазы проводится в течение 3–4 мес. Некоторые указывают, что состояние больных с синдромом Лейа (Leigh) улучшается после 4 нед вентиляции.

Исследуется пробное лечение генами [30, 31]:

- 1) введение мтДНК дикого типа (т.е. нормальной мтДНК) или стволовых клеток в пораженные нервные волокна аксонов или в пораженные нейроны (в эксперименте);
- 2) введение агентов, направленных против мутантной мтДНК;
- 3) генная терапия в эксперименте на мышцах. Введение генов-модификаторов или генных продуктов в митохондрии [25–29].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wallace D. Mitochondrial genes and disease. Hospital Practice 1986; 15: 77-92.
2. Beal M., Human B.T., Koroshetz W. et al. Do defects in mitochondrial energy metabolism underlie the pathology of neurodegenerative diseases? Tins 1993; 16: 125-30.
3. Rahman S., Schapira A. Mitochondrial Myopathies: Clinical features, molecular genetics, investigation and management. In: Schapira A.H.V., Griggs R.C. eds. Muscle Diseases. Boston: Butterworth Heinemann 1999, 177-223.
4. Di Mauro S., Bonilla E., Zeviani M. et al. Mitochondrial encephalomyopathies. Arch/ Neurol. 1993; 30: 1197-208.
5. Kazakov V.M., Katinas G.S., Skorometz A. A. Pathogenesis of experimental thyrotoxic myopathy. Eur. Neurol. 1986; 25: 212-34. (Cited in Scopus)
6. Yamamoto M., Nonaka I. Skeletal muscle pathology in chronic external ophthalmoplegia with ragged red fibers Acta Neuropathol. 1988; 76: 558-63.
7. Siciliano G., Tessa A., Petrini S. et al. Autosomal dominant external ophthalmoplegia and bipolar affective disorder associated with mutation in the ANT1 gene. Neuromuscul. Disord. 2003; 13: 162-65.
8. Hartmann A., Berendes K., Berlit P. Ptosis in the differential diagnosis of neurology diseases. Klin. Monatsbl Augenheilkd. 1983; 182: 182 (2):113-20.
9. Bresolin N., Bet L., Binda A. et al. Clinical and biochemical correlations in mitochondrial myopathies treated with coenzyme Q10. Neurology 1988; 38: 892-99.
10. Chance B., Maris S.M. P MRS studies. Annals N.Y. Acad. Sc. 1998; 488: 40-53.
11. Chance B. et al. A series of P MRS studies of a cytochrome in skeletal muscle. JNNP 1998, 64: 410.

12. Peterson P. et al. Mitochondrial encephalomyopathies. *Neurologic Clinics* 1988; 6 (3): 529-44.
13. Berebnerg R.A., Pellok J.M., DiMauro S. et al. Lumping or splitting? "Ophthalmoplegia-plus" or Kearns-Sayre syndrome? *Ann. Neurol.* 1977; 1: 37-54.
14. Shanske S., Moraes C.T., Lombes A., et al. Widespread tissue distribution of mitochondrial DNA deletions in Kearns-Sayre syndrome. *Neurology* 1990; 40: 24-8.
15. Gago M.F., Rosas M.S., Guimaraes J. et al. SANDO: Two novel mutations in POLG1 gene. *Neuromusc. Disord.* 2006; 16: 507-509;
16. István Gáti, Olof Danielsson, Jon Jonasson, Anne-Marie Landtblom. Sensory ataxic neuropathy with dysarthria/dysphagia and ophthalmoplegia (SANDO). Two case report. *Acta Myol.* 2011; 30 (3): 188-90.
17. Pavlakis S.G., Philips P.C., DiMauro S. et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann. Neurol.* 1984; 16: 481-88.
18. Ihara Y., Namba R., Kuroda S., Sato T., Shirabe T. Mitochondrial encephalomyopathy (MELAS): pathological study and successful therapy with coenzyme Q10 and idebenon. *J. Neurol. Sci.* 1989; 90: 263-71.
19. Kaufman P. Engelsted K., Wei Y. et al. Dichloroacetate – a potential treatment for MELAS. *Acta Myol.* 2002; XXI (1): 83.
20. Stone E.M., Newman N.J., Miller N.R. et al. Visual recovery in patients with Leber's hereditary neuropathy and the 11.778 mutations. *J. Clin. Neuroophthalmol.* 1992; 12: 10-4.
21. Newman N.J. Hereditary optic neuropathies: from the mitochondria to the optic nerve, *Am. J. Ophthalmol.* 2005; 140: 517-23.
22. Klopstock T., Yu-Wai-Man P., Dimitriadis K. et al. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2011; 134: 2677-86.)
23. Rahman S., Schapira A. Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalopathy. In: Schapira A.H.V., Griggs R.C. eds. *Muscle Diseases*. Boston: Butterworth Heinemann 1999, p. 189.
24. Garone C., Tadesse S., Hirano M. Clinical and genetic spectrum of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Brain* 2011; 134 (11): 3326-32.
25. Finsterer J. Mitochondriopathy mimicking amyotrophic lateral sclerosis. *Neurologist* 2003; 9 (1): 45-8.
26. S. Di Mauro. Pathogenesis and treatment of mitochondrial myopathies: recent advances. *Acta Myol.* 2010; 29: .333.
27. Sacconi S., Trevisson E., Salviati L. et al. Coenzyme Q10 is frequently reduced in muscle of patients with mitochondrial myopathy. *Neuromusc. Disord.* 2010; 20: 44-8.
28. Rahman S., Clarke C.F., Hirano M. 17th ENMC International Workshop: Diagnosis and treatment of coenzyme Q10 deficiency. *Neuromuscul. Disord.* 2012; 22 (1): 76-86.
29. Pfeffer G., Majamaa K., Turnbull D.M., Chinnery P.F. Treatment for mitochondrial disorders (Review). *The Cochrane Collaboration*. J. Willey ed. The Cochrane Library published, 2012; 4: 1-42.
30. Tyler R.W., Chinnery P. W., Clark K. M. et al. Treatment of mitochondrial disease. *J. Bionerg.Biomembr.* 1997; 16: 222-24.
31. Shoubridge E.A., Johns T., Karpati G. Complete restoration of a wild-type mtDNA genotype in regenerating muscle fibres in a patients with a tRNA point mutation and mitochondrial encephalopathy. *Hum. Mol. Genet.* 1997; 6: 2239-42.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018
УДК 616.72: 616

Черных И.В., Шулькин А.В., Попова Н.М., Полупанов А.С., Якушева Е.Н.

НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 390029, Рязань, Россия

В обзоре описаны возможности профилактики и терапии болезни Паркинсона посредством влияния на белок-транспортёр – гликопротеин-Р (Pgp, ABCB1-белок). В настоящее время в патогенезе паркинсонизма значительная роль отводится нейротоксическим факторам. Pgp является одним из переносчиков, функционирующих в гематоэнцефалическом барьере, который препятствует проникновению нейротоксинов в ткань мозга. Pgp – транспортёр с широкой субстратной специфичностью, транспортирующий липофильные ксенобиотики в диапазоне масс от 300 до 2000 Da. Функциональная активность Pgp может изменяться под влиянием ряда факторов внешней и внутренней среды. В обзоре представлены результаты экспериментов, в которых изучена принадлежность ряда нейротоксинов, ассоциированных с болезнью Паркинсона, к субстратам, ингибиторам и индукторам белка-транспортёра. Приведен ряд исследований, посвященных изучению корреляции между заболеванием и полиморфизмами гена MDR1, кодирующего Pgp. Описаны некоторые работы, свидетельствующие о снижении активности Pgp при болезни Паркинсона. Показано, что ряд лекарственных препаратов, используемых для лечения паркинсонизма, являются субстратами транспортёра. Описаны перспективы профилактики болезни Паркинсона, особенно у лиц, чья трудовая деятельность связана с контактом с токсическими веществами, за счет применения индукторов транспортёра. Показаны возможности оптимизации лечения болезни Паркинсона у больных с полипрагмазией, принимающих несколько лекарственных препаратов. В статье подчеркивается необходимость дальнейшего изучения этиопатогенеза болезни Паркинсона и определение в нем роли Pgp, что позволит оптимизировать фармакопрофилактику и фармакотерапию заболевания с применением подходов персонализированной медицины.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; фармакотерапия; фармакопрофилактика; гематоэнцефалический барьер; гликопротеин-Р; функциональная активность.

Для цитирования: Черных И.В., Шулькин А.В., Попова Н.М., Полупанов А.С., Якушева Е.Н. Новое направление профилактики и терапии болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2018; 23 (6): 282–289 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-6-282-289>.

Для корреспонденции: Попова Наталья Михайловна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, E-mail: p34-66@yandex.ru, orcid.org/0000-0002-5166-8372

Chernykh I.V., Shchulkin A.V., Popova N.M., Polupanov A.S., Yakusheva E.N.

NEW DIRECTION OF PARKINSON'S DISEASE PREVENTION AND THERAPY: REVIEW OF THE LITERATURE

Ryazan State Medical University, Ryazan, 390029, Russia

The review describes the possibilities for prevention and treatment of Parkinson's disease through the influence on the transporter protein – P-glycoprotein (Pgp, ABCB1-protein). Currently, neurotoxic factors play a significant role in the pathogenesis of parkinsonism. Pgp is one of the transporters that functions in the blood-brain barrier and prevents the penetration of neurotoxins into the brain. Pgp has a broad range of substrates including lipophilic xenobiotics with molar mass from 300 to 2000 Da. The Pgp functional activity can change under the influence of different external and internal factors. The review presents the results of experiments in which the belonging of different neurotoxins associated with Parkinson's disease to substrates, inhibitors and inducers of transporter has been studied. A number of studies showed the correlation between the disease and MDR1 (gene encoding Pgp) polymorphisms. Some studies noted the decrease of Pgp activity during Parkinson's disease. Some drugs used for parkinsonism treatment have been shown to be transporter substrates. The review also describes the perspectives of Parkinson's disease prevention, especially in individuals whose work activity is associated with toxic substances contact, through the use of Pgp inducers. The possibilities of optimizing Parkinson's disease treatment in polypragmasy patients taking several drugs are shown. The article emphasizes the need for further studies of Parkinson's disease pathogenesis and the implication of Pgp in it. This will optimize the pharmacological prophylaxis and pharmacotherapy of the disease using personalized medicine approaches.

Key words: Parkinson's disease; pharmacotherapy; pharmacologic prevention; blood-brain barrier; P-glycoprotein; functional activity.

For citation: Chernykh I.V., Shchulkin A.V., Popova N.M., Polupanov A.S., Yakusheva E.N. New Direction Of Parkinson's Disease Prevention And Therapy: Review Of The Literature. *Nevrologicheskiy Zhurnal (Neurological Journal)* 2018; 23 (6): 282–289 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-6-282-289>.

For correspondence: Natalya M. Popova, Cand. Sci. Med., Senior Lecturer, Department of Pharmacology of Ryazan State Medical University. Email: p34-66@yandex.ru

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

Acknowledgments. The work was supported by the grant from the Russian Foundation for Basic Research p_a18-415-620003.

Information about authors:

Chernykh I.V., orcid.org/0000-0002-5618-7607
Shchulkin A.V., orcid.org/0000-0003-1688-0017
Popova N.M., orcid.org/0000-0002-5166-8372
Polupanov A.S., orcid.org/0000-0003-4065-7544
Yakusheva E.N., orcid.org/0000-0001-6887-4888

Received 05.10.18
Accepted 05.11.18

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, вызванное разрушением и гибелью нейронов черной субстанции, среднего мозга и других отделов центральной нервной системы, использующих в качестве нейромедиатора дофамин, что проявляется широким спектром двигательных, нервно-психических и сенсорных расстройств. В настоящее время в мире насчитывается более 6 миллионов пациентов с данным заболеванием, в Российской Федерации – около 210 тысяч человек [1, 2]. БП приводит к инвалидизации пациентов и снижает качество жизни не только самого больного, но и его близких [3]. Через 10–20 лет 40–75% пациентов умирает, а около 50% выживших требует постоянного постороннего ухода [4]. Учитывая тяжесть и социальную значимость заболевания, весьма актуальным является поиск новых подходов к его профилактике и лечению.

БП представляет собой результат взаимодействия генетических, конституциональных, возрастных, токсических факторов и механизмов. Несмотря на множество исследований, направленных на поиск основной причины развития заболевания, его этиология в настоящее время окончательно не изучена.

Токсические факторы в качестве этиологических для БП впервые стали рассматриваться в 80-х годах XX века, когда было выявлено, что прием нелегально произведенного агониста опиоидных рецепторов меперидина, содержащего примесь 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МРТР), приводит к формированию необратимого атипичного паркинсонизма [5]. Данное соединение взаимодействует с дофаминовыми транспортерами, избирательно аккумулируется в нигростриатных нейронах и вызывает их гибель.

Установлено, что под влиянием нейротоксинов морфологические маркеры БП – синуклеин-позитивные включения выявляются в обонятельных луковицах, нейронах дорсального двигательного ядра блуждающего нерва, ядрах шва и ретикулярной формации, голубом пятне, черной субстанции, а также в вегетативных нейронах еще до манифестации двигательных нарушений [6, 7].

Доказана роль ряда пестицидов и инсектицидов в развитии БП. В многочисленных исследованиях установлена связь повышенного риска развития заболевания с фермерством и проживанием в сельских агропромышленных регионах, что предполагает длительный контакт с данными соединениями [8, 9].

В эксперименте показано, что хроническое системное воздействие ротенона (используется как инсектицид и пестицид) и параквата (применяется

в качестве гербицида) воспроизводит многие клинические, нейрохимические и патоморфологические признаки БП [10].

По данным патоморфологических исследований установлено, что уровень инсектицида диэldrина в хвостатом ядре пациентов с БП достоверно выше, чем в контрольных образцах мозга [11]. Выявлен повышенный риск БП у людей, профессионально контактирующих с хлорорганическими инсектицидами [12].

Молекулярной основой действия указанных выше нейротоксинов являются изменения конформации молекулы пресинаптического белка α -синуклеина и способность существенно ускорять темп образования в нейронах α -синуклеиновых фибрилл и телец Леви [13].

Определенное значение в развитии паркинсонизма придается способности пестицидов нарушать функционирование митохондрий за счет ингибирования комплекса I дыхательной цепи, стимуляции окислительного стресса и реакций апоптоза, снижения активности убиквитин-протеасомной системы [14].

Влияние других нейротоксинов (марганец, железо, метанол и др.) также может способствовать развитию БП за счет агрегации α -синуклеина, повреждения митохондрий, индукции окислительного стресса и ингибирования япротеасомной активности [15, 16].

Следует отметить, что ряд нейротоксинов (6-гидроксидофамин, 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин, ротенон и др.) используют для моделирования паркинсонизма в экспериментах *in vivo* [17]. Оптимальной моделью является подкожное введение крысам ротенона в дозе 2,5 мг/кг массы тела 1 раз в день в течение 1–4 нед [18–20]. Преимуществом ротеновой модели является способность нейротоксина провоцировать дофаминергическую нейродегенерацию, наиболее схожую по своим симптомам и молекулярно-биологическим признакам с таковыми у БП. В частности, введение ротенона приводит к избирательной прогрессирующей дегенерации нигростриарного пути, подобной той, что наблюдается у пациентов с БП [21], а также к образованию убиквитин- и α -синуклеин-позитивных включений в нигральных клетках, которые сходны с тельцами Леви.

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) – физиологический барьер, защищающий центральную нервную систему от проникновения токсических веществ из системного кровотока. Функционирование ГЭБ обеспечивается наличием в его структуре двух компонентов. Первый из них (структурный/физический барьер) представляет собой плотные контакты между эндотелиоцитами мозговых капилляров, которые ограничивают транспорт водорастворимых

молекул. Второй компонент (селективный/биохимический барьер) включает специфические транспортные протеины, расположенные как на люминальной (обращенной в кровь), так и на базальной (обращенной в мозговую ткань) мембранах эндотелиальных клеток, которые функционируют в качестве насосов и препятствуют проникновению в мозг широкого спектра различных веществ, в том числе и жирорастворимых [22, 23].

Для БП, как и для других видов хронической нейродегенерации (болезнь Альцгеймера, шизофрения, аутизм) и эпилепсии характерна дисфункция ГЭБ с нарушением структуры плотных контактов и дисрегуляцией белков-транспортёров. Выявлено увеличение проницаемости ГЭБ при паркинсонизме в черном веществе среднего мозга и стриатуме, что связано с изменением экспрессии транспортных белков и белков межклеточных контактов, микроповреждением сосудов, скоплением активированной микроглии. В процессе активации микроглии высвобождаются провоспалительные цитокины с последующим изменением экспрессии белков плотных контактов ZO-1 и окклюдина. Воспалительная гиперэкспрессия белков межклеточной адгезии облегчает миграцию иммунных клеток в область повреждения, увеличивая проницаемость ГЭБ [24,25].

Одним из переносчиков, функционирующих в ГЭБ, является гликопротеин-P (Pgp, ABCB1-белок), кодируемый геном *MDR1* или *ABCB1*. Pgp представляет собой эффлюксный АТФ-зависимый трансмембранный белок с молекулярной массой 170 кДа, удаляющий из клетки во внеклеточное пространство и полости органов вещества различной химической природы.

Впервые он был обнаружен R.L. Juliano и V. Ling в опухолевых клетках яичника китайского хомяка в 1976 г. [26]. Поэтому первоначально предполагалось, что основная функция данного белка-транспортёра заключается в развитии резистентности опухолевых клеток к химиотерапии. В настоящее время Pgp выявлен во многих органах и тканях человека и животных: на билиарной поверхности гепатоцитов, апикальной поверхности эпителиальных клеток тонкого и толстого кишечника, в мембране эпителиоцитов проксимальных почечных канальцев, в клетках иммунной системы, в эпителиальных клетках коры надпочечников и др. [26, 27].

В ГЭБ Pgp локализован в эндотелиоцитах (на люминальной мембране, в эндоплазматическом ретикулуме, везикулах, ядерной мембране), а также глиальных клетках и нейронах головного мозга [28].

Pgp – белок-переносчик с широкой субстратной специфичностью, транспортирующий липофильные ксенобиотики в диапазоне масс от 300 до 2000 Da. К его субстратам относятся органические катионы, слабые органические основания, некоторые органические анионы и незаряженные соединения, в том числе полипептиды и их производные [26].

Функциональная активность Pgp может изменяться (повышаться или снижаться) под влиянием ряда факторов внешней и внутренней среды, в том

числе и лекарственных веществ [27]. При снижении функционирования Pgp, например, на фоне приема ингибиторов белка-транспортёра, проницаемость ГЭБ для его субстратов и их содержание в ткани мозга увеличивается, и, наоборот, повышение активности Pgp, например, при приеме индукторов белка-транспортёра, приводит к уменьшению концентрации его субстратов в головном мозге [27].

С повышением активности Pgp в ГЭБ связывают развитие лекарственно-резистентной эпилепсии, неэффективность фармакотерапии острого нарушения мозгового кровообращения и болезни Альцгеймера [29].

О зависимости между функционированием Pgp и БП свидетельствуют исследования, посвященные изучению корреляции между полиморфизмами гена *MDR1*, кодирующего транспортёр, и развитием заболевания.

В работе С. Kiyohara и соавт. (2013) на 606 пациентах японской национальности (238 с болезнью Паркинсона и 368 здоровых добровольцев) оценивалась корреляция полиморфизма гена *MDR1 C3435T* с риском развития заболевания. У пациентов с генотипом *TT* был выявлен повышенный риск развития БП по сравнению с больными с генотипом *CC*. У лиц с аллелью *T*, употребляющих алкоголь, риск развития БП был значительно выше по сравнению с пациентами с *CC* генотипом, не употребляющими алкоголь [30].

На 288 пациентах с БП и 313 контрольных пациентах шведской популяции была выявлена корреляция между наличием полиморфного маркера *C1236T* гена *MDR1* и заболеванием, в то же время полиморфизмы *2677G/T/A* и *3435C/T* являлись незначимыми [31].

Также мета-анализ S.S.S.J. Ahmed и соавт. (2016) показал отсутствие корреляции в европейской и азиатской популяциях между наличием полиморфного маркера *C3435T* гена *MDR1* и развитием БП на аллельных, гомозиготных, рецессивных и доминантных моделях. С другой стороны авторы обнаружили статистическую значимость влияния полиморфизма *C1236T* на рецессивной модели [32]. В исследовании С. Funke и соавт. (2009) на 300 больных и 302 контрольных пациентах европейской популяции также не было выявлено ассоциации развития БП ни с одним из изучаемых 10 мононуклеотидных полиморфизмов гена *MDR1* [33].

Таким образом, в работах по исследованию взаимосвязи полиморфизмов гена *MDR1* и формированием БП получены противоречивые результаты, поэтому данный вопрос требует дальнейшего изучения.

В патогенезе БП немаловажную роль играет церебральное воспаление, медиаторами которого являются цитокины; при этом многие из них (фактор некроза опухолей, интерферон- γ , интерлейкин-1 β , интерлейкин-6) модулируют функционирование Pgp, что косвенно свидетельствует об изменении активности белка-транспортёра под влиянием данных цитокинов при БП [34].

В настоящее время известны некоторые работы, свидетельствующие об изменении активности Pgp при паркинсонизме.

В исследовании R. Korteкаас и соавт. (2005) методом фотонно-эмиссионной томографии установлено возрастное повышение меченного ^{11}C верапамила – субстрата Pgp – в головной мозг у пациентов с БП [35], что свидетельствует о снижении активности транспортера в ГЭБ. При этом концентрация самого транспортера или количество иРНК гена *MDR1* не всегда коррелирует с изменением его эффлюксной активности, что может быть вызвано различиями в транскрипционных и трансляционных процессах [36].

При оценке экспрессии транспортера в ГЭБ среднего мозга крыс показано достоверное 3-кратное увеличение количества Pgp-позитивных клеток при паркинсонизме, моделируемом 28-дневным подкожным введением ротенона 1 раз в сутки, по сравнению с контрольной группой [37].

В работе A.L. Bartels и соавт. (2008) на 10 пациентах с ранней стадией БП не выявлено уменьшения функциональной активности транспортера в ГЭБ, определяемой по объему распределения меченного ^{11}C -верапамила в мозге, однако показано увеличение проникновения данного субстрата белка-транспортера во фронтальные отделы головного мозга у больных на поздних стадиях заболевания [38]. Авторы связывают данные результаты с тем, что, вероятно, снижение функции Pgp происходит именно на более поздних стадиях БП.

В посмертном исследовании образцов головного мозга пациентов с БП выявлено снижение уровня иРНК гена *MDR1* в эндотелиальных клетках стриатума [39].

Известно, что распространенность БП выше у пациентов старше 60 лет [1]. В работе M. Bauer и соавт. (2017) показано, что распределение меченного ^{11}C -верапамила в ткань мозга достоверно не отличается у 5 молодых (26 ± 1 год) и 5 пожилых (68 ± 6 лет) здоровых добровольцев мужского пола. Однако после частичного ингибирования транспортера (тариквидар в дозе 3 мг/кг) объем распределения вещества статистически значимо возрос у пожилых пациентов [40], что свидетельствует об уменьшении функциональной активности Pgp в ГЭБ. Таким образом, с возрастом происходит снижение функционирования транспортера, что может являться одной из причин манифестации БП у пожилых больных.

В ряде исследований изучена принадлежность нейротоксинов, ассоциированных с БП, к субстратам, ингибиторам и индукторам белка-транспортера Pgp.

В работе G. Лесоег и соавт. (2006) на клеточной линии Caco-2 показано, что фосфорорганический пестицид диазинон является субстратом Pgp, а в эксперименте на самцах крыс Sprague-Dawley выявлено, что он индуцирует экспрессию гена *mdr1a* в кишечнике при его 5-дневном приеме в дозах 2–20 мг/кг [41].

В эксперименте на линии клеток НерG2 установлено, что 1,1-бис(4-хлорофенил)-2,2,2-трихлорэтан (ДДТ) не является субстратом Pgp, однако ингибирует белок-транспортер [42].

В исследованиях *in vitro* S.E. Lacher и соавт. [45] выявлено, что паракват не стимулирует АТФазную активность в Pgp-позитивных мембранах, не инги-

бирует транспорт субстрата Pgp – родамина-123. Резистентность к цитотоксичности, вызванной паракватом, не изменяется в клетках, экспрессирующих Pgp, как при наличии, так и при отсутствии ингибиторов транспортера – GF12091 и верапамила, а трансэпителиальная проницаемость не изменяется в клетках, экспрессирующих и неэкспрессирующих транспортер. Результаты данных экспериментов свидетельствуют о том, что паракват не является субстратом Pgp [43]. Однако в другом эксперименте показано, что индукция транспортера внутрибрюшинным введением дексаметазона снижает токсичность параквата: угнетает его легочную аккумуляцию и усиливает кишечную экскрецию, что говорит о принадлежности гербицида к субстратам Pgp [44].

В исследованиях *in vitro* на трех транспортных моделях (стимуляция АТФазной активности в Pgp-экспрессирующих мембранах; ксенобиотик-индуцированная цитотоксичность; ингибирование эффлюкса родамина-123) установлено, что ряд нейротоксинов – диазинон, ротенон, ион 1-метил-4-фенил-4-фенилпиридина (MPP) – являются субстратами Pgp [45].

Снижение активности Pgp в ГЭБ может привести к аккумуляции нейротоксинов – субстратов белка-транспортера в ткани головного мозга и, как следствие, способствовать развитию нейрогенеративных процессов и манифестации болезни Паркинсона. Следует отметить, что фармакотерапию заболевания начинают уже при выраженной клинической симптоматике, когда 70% дофаминергических нейронов разрушено [46], и она направлена исключительно на повышение качества жизни пациентов. Одним из перспективных направлений профилактики возникновения и дальнейшего прогрессирования заболевания, особенно у лиц, по роду деятельности контактирующих с токсическими веществами, является применение индукторов Pgp.

В настоящее время индуцирующее влияние на белок-транспортер выявлено у ряда лекарственных средств – дексаметазона, карбамазепина, морфина, рифампицина, ретиноевой кислоты, фенотиазина и др. Однако, помимо влияния на Pgp, они обладают широким спектром побочных эффектов, а веществ, селективно активирующих транспортер, в настоящее время не синтезировано.

Известно, что возраст дебюта БП выше у женщин, чем у мужчин [47]. Это связано с более высоким содержанием дофамина в неостриатуме, обусловленным активностью эстрогенов [47]. Поскольку эстрогены оказывают стимулирующее влияние на Pgp [48], можно предположить, что именно повышение активности белка-транспортера в ГЭБ способствует уменьшению риска развития заболевания у женщин, а проведение заместительной терапии в климактерическом периоде способствовало бы профилактике БП.

Современная фармакотерапия БП включает применение дофаминергических средств: аналогов дофамина (леводопа), ингибиторов моноаминоксидазы (селегелин), агонистов дофаминовых рецепторов (прамипексол, пирибедил) [49]. На культуре крысиных эндотелиальных клеток мозга GPNT показано,

что ряд противопаркинсонических средств: леводопа, бромокриптин, перголид и прамипексол являются субстратами Pgp, [50–52]. Известно, что бромокриптин также является ингибитором транспортера [50].

Как было сказано выше, БП чаще манифестирует в пожилом возрасте и сопровождается наличием других заболеваний, что требует применения у конкретного больного нескольких лекарственных препаратов. При назначении противопаркинсонических средств-субстратов Pgp необходимо учитывать, что их проникновение через гематоэнцефалический барьер может повышаться при комбинации с ингибиторами белка-транспортера. К ингибиторам Pgp относится ряд препаратов, широко применяемых в кардиологической практике (верапамил, варфарин, карведилол, нифедипин, амиодарон и др.), а также нейропротекторы – мексидол и афобазол [53–55]. Поэтому при комбинированной этиопатогенетической терапии может потребоваться снижение доз противопаркинсонических препаратов.

Таким образом, детальное изучение этиопатогенеза БП и определение в нем роли Pgp позволит оптимизировать фармакопрофилактику и фармакотерапию заболевания с применением подходов персонализированной медицины.

Финансирование. Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований p_a18-415-620003.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Раздорская В.В., Юдина Г.К., Воскресенская О.Н. Статистика амбулаторных случаев болезни Паркинсона. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2012; 9: 72-6.
2. Таряник Е.А. Анализ показателей поверхностной и стимуляционной электронной миографии у пациентов с разными формами болезни Паркинсона. *Международ. мед. журн.*. 2014; 3: 49-53.
3. Bertram L., Tanzi R.E. The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. *The J. of Clin. Invest.* 2005; 115 (6): 1449-57. doi: 10.1172/JCI24761
4. Hely M.A., Reid W.G., Adena M.A., Halliday G.M., Morris J.G. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov. Disord.* 2008; 23 (6): 837-44. doi: 10.1002/mds.21956.
5. Gerlach M., Riederer P., Przuntek H., Youdim M.B. MPTP mechanisms of neurotoxicity and their implications for Parkinson's disease. *Eur. J. Pharmacol.* 1991; 208(4): 273-86. doi: 10.1016/0922-4106(91)90073-Q.
6. Del Tredici K., Rub U., De Vos R.A., Bohl J.R., Braak H. Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2002; 61 (5): 413-26. doi: 10.1093/jnen/61.5.413.
7. Braak H., Del Tredici K., Rub U., de Vos R.A., Jansen Steur E.N., Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging*. 2003; 24 (2): 197-211. doi: 10.1016/S0197-4580(02)00065-9.
8. Dick F.D., De Palma G., Ahmadi A., Scott N.W., Prescott G.J., Bennett J. et al. Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. *Occup. Environ. Med.* 2007; 64 (10): 666-72.
9. Gatto N.M., Cockburn M., Bronstein J., Manthripragada A.D., Ritz B. Well-water consumption and Parkinson's disease in rural California. *Environ. Health. Perspect.* 2009; 117: 1912-18. doi: 10.1097/01.ede.0000339930.62094.27.
10. Meredith G.E., Sonsalla P.K., Chesselet M.F. Animal models of Parkinson's disease progression. *Acta Neuropathol.* 2008; 115: 385-8. <https://doi.org/10.1007/s00401-008-0350-x>.
11. Corrigan F.M., Wienburg C.L., Shore R.F., Daniel S.E., Mann D. Organochlorine insecticides in substantia nigra in Parkinson's disease. *J. Toxicol. Environ. Health. A*. 2000; 59: 229-34. doi: 10.1080/009841000156907
12. Dutheil F., Beaune P., Tzourio C., Lorient M.A., Elbaz A. Interaction between ABCB1 and professional exposure to organochlorine insecticides in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2010; 67 (6): 739-45. doi: 10.1001/archneurol.2010.101.
13. Uversky V.N., Li J., Fink A.L. Pesticides directly accelerate the rate of alpha-synuclein fibril formation: a possible factor in Parkinson's disease. *FEBS Lett.* 2001; 500 (3): 105-8. doi: 10.1016/S0014-5793(01)02597-2.
14. Franco R., Li S., Rodriguez-Rocha H., Burns M., Panayiotidis M.I. Molecular mechanisms of pesticide-induced neurotoxicity: Relevance to Parkinson's disease. *Chem. Biol. Interact.* 2010; 188 (2): 289-300. doi: 10.1016/j.cbi.2010.06.003.
15. Powers K.M., Smith-Weller T., Franklin G.M., Longstreth W.T., Swanson P.D., Checkoway H. Parkinson's disease risks associated with dietary iron, manganese, and other nutrient intakes. *Neurology*. 2003; 60 (11): 1761-6. doi: <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000068021.13945.7F>.
16. Werneck A.L., Alvarenga H. Genetics, drugs and environmental factors in Parkinson's disease. A case-control study. *Arq. Neuropsiquiatr.* 1999; 57 (2): 347-55. doi: 10.1590/S0004-282X1999000300001
17. Fabricius K., Barkholt P., Jelsing J., Hansen H.H. Application of the physical disector principle for quantification of dopaminergic neuronal loss in a rat 6-hydroxydopamine nigral lesion model of Parkinson's disease. *Front. Neuroanat.* 2017; 109 (11) (accessed 5 August 2018). Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnana.2017.00109/full>. doi: 10.3389/fnana.2017.00109
18. Schober A. Classic toxin-induced animal models of Parkinson's disease: 6-OHDA and MPTP. *Cell Tissue Res.* 2004; 318 (1): 215-24. doi: 10.1007/s00441-004-0938-y.
19. Cannon J.R., Tapias V., Mee N.H., Honick A.S., Drolet R.E., Greenamyre J.T. A highly reproducible rotenone model of Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*. 2009; 34 (2): 279-90. doi: 10.1016/j.nbd.2009.01.016.
20. Миронов А.Н., ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К; 2012.
21. Betarbet R., Sherer T.B., MacKenzie G., Garcia-Osuna M., Panov A.V., Greenamyre J.T. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nature Neuroscience*. 2000; 3: 1301-6. doi: 10.1038/81834.
22. Begley D.J. ABC transporters and the blood-brain barrier. *Curr. Pharm. Des.* 2004; 10 (12): 1295-312. doi: 10.2174/1381612043384844.
23. Miller D.S., Bauer B., Hartz A.M.S. Modulation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier: opportunities to improve central nervous system pharmacotherapy. *Pharmacol. rev.* 2008; 60 (2): 196-209. doi: 10.1124/pr.107.07109.
24. Кувачева Н.В., Салмина А.Б., Комлева Ю.К., Малиновская Н.А., Моргунов А.В., Пожиленкова Е.А. и др. Проницаемость гематоэнцефалического барьера в норме и при нарушениях развития головного мозга и нейродегенерации. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2013; 4: 80-5.
25. Desai B.S., Monahan A.J., Carvey P.M., Hendey B. Blood-brain barrier pathology in Alzheimer's and Parkinson's disease: implications for drug therapy. *Cell. Transplant.* 2007; 16: 285-99. doi: 10.3727/000000007783464731.
26. Sharom F.J. The P-glycoprotein multidrug transporter. *Essays. Biochem.* 2011; 50: 161-78. doi: 10.1042/bse0500161.
27. Гацанова М.В., Черных И.В., Шулькин А.В., Якушева Е.Н.,

- Попова Н.М. Можно ли оценивать принадлежность лекарственных веществ к субстратам гликопротеина-Р на самках кроликов породы шиншилла. *Наука молодых – Eruditio Juvenium*. 2016; 3: 5-10.
28. Schlachetzki F., Pardridge W.M. P-glycoprotein and caveolin-1 in endothelium and astrocytes of primate brain. *Neuroreport*. 2003; 14 (16): 2041-6.
 29. Ma A., Wang C., Chen Y., Yuan W. P-glycoprotein alters blood-brain barrier penetration of antiepileptic drugs in rats with medically intractable epilepsy. *Drug Des. Devel. Ther.* 2013; 7: 1447-54. doi: 10.2147/DDDT.S52533
 30. Kiyohara C., Miyake Y., Koyanagi M., Fujimoto T., Shirasawa S., Tanaka K. et al. Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. MDR1 C3435T polymorphism and interaction with environmental factors in risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2013; 28 (2): 138-43. doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-12-RG-075.
 31. Westerlund M., Belin A.C., Olson L., et al. Expression of multi-drug resistance 1 mRNA in human and rodent tissues: reduced levels in Parkinson patients. *Cell Tissue Res* 2008; 334: 179-85. doi.org/10.1007/s00441-008-0686-5.
 32. Ahmed S.S.S.J., Husai R.S.A., Kumar S., Ramakrishnan V. Association between MDR1 gene polymorphisms and Parkinson's disease in Asian and Caucasian populations: a meta-analysis. *J. Neurolog. Sc.* 2016; 368: 255-62. doi.org/10.1016/j.jns.2016.07.041.
 33. Funke C., Soehn A.S., Tomiuk J., Riess O., Berg D. J. Genetic analysis of coding SNPs in blood-brain barrier transporter MDR1 in European Parkinson's disease patients. *Neural. Transm. (Vienna)*. 2009; 116(4): 443-50. doi: 10.1007/s00702-009-0196-y.
 34. Ахметжанов В.К., Шашкин Ч.С., Джамантаева Б.Д. Болезнь Паркинсона. Патопизиология экстрапирамидной системы. Современные представления о причинах возникновения и патогенезе паркинсонизма. *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2016; 2 (43): 44-51.
 35. Kortekaas R., Leenders K.L., van Oostrom J.C., Vaalburg W., Bart J., Willemsen A.T. et al. Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo. *Ann Neurol*. 2005; 57 (2): 176-9. doi.org/10.1002/ana.20369.
 36. Guhaniyogi J., Brewer G. Regulation of mRNA stability in mammalian cells. *Gene*. 2001; 265 (1-2): 11-23. doi.org/10.1016/S0378-1119(01)00350-X.
 37. Малиновская Н.А. Роль НАД⁺-зависимых механизмов в регуляции нейрон-глиальных взаимодействий при ишемии головного мозга и нейродегенерации: дисс ... д-ра мед.наук: 14.03.03. Кемерово. 2014.
 38. Bartels A.L., van Berckel B.N., Lubberink M., Luurtsema G., Lammertsma A.A., Leenders K.L. Parkinsonism Relat Disord. Blood-brain barrier P-glycoprotein function is not impaired in early Parkinson's disease. 2008; 14 (6): 505-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2007.11.007.
 39. Westerlund M., Belin A.C., Olson L., Galter D. Expression of multi-drug resistance 1 mRNA in human and rodent tissues: reduced levels in Parkinson patients. *Cell Tissue Res*. 2008; 334 (2): 179-85. doi: 10.1007/s00441-008-0686-5
 40. Bauer M., Wulksdorfer B., Karch R., Philippe C., Jager W., Stanek J. et al. Effect of P-glycoprotein inhibition at the blood-brain barrier on brain distribution of (R)-[11 C]verapamil in elderly vs. young subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2017; 83 (9): 1991-9. doi: 10.1111/bcp.13301.
 41. Lecoeur S., Videmann B., Mazallon M. Effect of organophosphate pesticide diazinon on expression and activity of intestinal P-glycoprotein. *Toxicol. Lett.* 2006; 161: 200-9. doi.org/10.1016/j.toxlet.2005.09.003.
 42. Shabbir A., DiStasio S., Zhao J. et al. Differential effects of the organochlorine pesticide DDT and its metabolite p,p'-DDE on P-glycoprotein activity and expression. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2005; 203: 91-8. doi.org/10.1016/j.taap.2004.07.011.
 43. Lacher S.E., Gremaud J.N., Skagen K., Steed E., Dalton R., Kent D. et al. Absence of P-glycoprotein transport in the pharmacokinetics and toxicity of the herbicide paraquat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014; 348(2): 336-5. doi: 10.1124/jpet.113.209791
 44. Dinis-Oliveira R.J., Remiao F., Duarte J.A., Ferreira R., Navarro A.S., Bastos M.L. et al. P-glycoprotein induction: an antidotal pathway for paraquat-induced lung toxicity. *Free Radic. Biol. Med.* 2006; 41: 1213-24. doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2006.06.012
 45. Lacher S.E., Skagen K., Veit J., Dalton R., Woodah E.L. P-glycoprotein transport of neurotoxic pesticides J. *Pharmacol. Exp. Ther.* 2015; 355(1): 99-107. doi: 10.1124/jpet.115.226373PMCID: PMC4576670 /
 46. Иллариошкин С.Н. Основные принципы терапии болезни Паркинсона. *Рос. мед. журн.* 2004; 12(10): 604-8.
 47. Наахма С.А., Bloem B.R., Borm G.F., Oyen W.J.G., Leenders K.L., Eshuis S. et al. Gender differences in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2007; 78(8): 819-24.
 48. Щулькин А.В., Черных И.В., Якушева Е.Н., Никифоров А.А., Попова Н.М., Давыдов В.В. Влияние эстрадиола на функционирование ABCB1-белка в эксперименте. *Вестн. Урал. мед. акад. науки*. 2017; 14(4): 427-34.
 49. Нодель М.Р. Стратегия и тактика терапии ранних стадий болезни Паркинсона. *Неврол. журн.* 2016; 3: 173-81. doi: 10.18821/1560-9545-2016-21-3-173-181.
 50. Vautier S., Milane A., Fernandez C., Buyse M., Chacun H., Farinotti R. Interactions between antiparkinsonian drugs and ABCB1/P-glycoprotein at the blood-brain barrier in a rat brain endothelial cell model. *Neurosci Lett.* 2008; 442(1): 19-23. doi: 10.1016/j.neulet.2008.06.055.
 51. Soares-da-Silva P., Serrao M.P., Vieira-Coelho M.A., Pestana M. Evidence for the involvement of P-glycoprotein on the extrusion of taken up L-DOPA in cyclosporine A treated LLC-PK1 cells. *Br. J. Pharmacol.* 1998; 123: 13-22. doi.org/10.1038/sj.bjp.0701572
 52. Soares-Da-Silva P., Serrao M.P. Outward transfer of dopamine precursor L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-dopa) by native and human P-glycoprotein in LLC-PK(1) and LLC-GA5 col300 renal cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 293: 697-704.
 53. Щулькин А.В., Якушева Е.Н., Попова Н.М. Роль гликопротеина-Р в рациональной фармакотерапии в кардиологии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 9 (6): 701-7.
 54. Якушева Е.Н., Щулькин А.В., Черных И.В. Оценка принадлежности мексидола к субстратам, ингибиторам или индукторам гликопротеина-Р. *Экспер. и клин. фарм.* 2015; 78 (5): 19-23.
 55. Черных И.В., Щулькин А.В., Якушева Е.Н., Гацаного М.В., Попова Н.М. Изучение принадлежности фабомотизола к субстратам гликопротеина-Р. *Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова*. 2017; 25 (4): 538-50.
 56. Якушева Е.Н., Черных И.В., Щулькин А.В., Гацаного М.В. Влияние афобазола на функциональную активность и экспрессию гликопротеина-Р в эксперименте. *Экспер. и клин. фарм.* 2017; 80 (9): 69-72.

REFERENCES

1. Razdorskaya V.V., Iudina G.K., Voskresenskaya O.N. Statistics of outpatient cases of Parkinson's disease. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2012; 9: 72-6 (in Russian).
2. Taryanik Ye.A. Analysis of surface and stimulation electroneuromyography indices in patients with different forms of Parkinson's disease. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 3: 49-53 (in Russian).
3. Bertram L., Tanzi R.E. The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. *The J. of Clin. Invest.* 2005; 115 (6): 1449-57. doi: 10.1172/JCI24761
4. Hely M.A., Reid W.G., Adena M.A., Halliday G.M., Morris J.G. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov. Disord.* 2008; 23 (6): 837-44. doi: 10.1002/mds.21956.
5. Gerlach M., Riederer P., Przuntek H., Youdim M.B. MPTP mechanisms of neurotoxicity and their implications for Par-

- kinson's disease. *Eur. J. Pharmacol.* 1991; 208(4): 273-86. doi: [10.1016/0922-4106\(91\)90073-Q](https://doi.org/10.1016/0922-4106(91)90073-Q).
6. Del Tredici K., Rub U., De Vos R.A., Bohl J.R., Braak H. Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2002; 61 (5): 413-26. doi: [10.1093/jnen/61.5.413](https://doi.org/10.1093/jnen/61.5.413).
7. Braak H., Del Tredici K., Rub U., de Vos R.A., Jansen Steur E.N., Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging.* 2003; 24 (2): 197-211. doi: [10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9).
8. Dick F.D., De Palma G., Ahmadi A., Scott N.W., Prescott G.J., Bennett J. et al. Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. *Occup. Environ. Med.* 2007; 64 (10): 666-72.
9. Gatto N.M., Cockburn M., Bronstein J., Manthripragada A.D., Ritz B. Well-water consumption and Parkinson's disease in rural California. *Environ. Health. Perspect.* 2009; 117: 1912-18. doi: [10.1097/01.ede.0000339930.62094.27](https://doi.org/10.1097/01.ede.0000339930.62094.27).
10. Meredith G.E., Sonsalla P.K., Chesselet M.F. Animal models of Parkinson's disease progression. *Acta Neuropathol.* 2008; 115: 385-8. <https://doi.org/10.1007/s00401-008-0350-x>.
11. Corrigan F.M., Wienburg C.L., Shore R.F., Daniel S.E., Mann D. Organochlorine insecticides in substantia nigra in Parkinson's disease. *J. Toxicol. Environ. Health. A.* 2000; 59: 229-34. doi: [10.1080/009841000156907](https://doi.org/10.1080/009841000156907).
12. Duthel F., Beaune P., Tzourio C., Lorient M.A., Elbaz A. Interaction between ABCB1 and professional exposure to organochlorine insecticides in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2010; 67 (6): 739-45. doi: [10.1001/archneurol.2010.101](https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.101).
13. Uversky V.N., Li J., Fink A.L. Pesticides directly accelerate the rate of alpha-synuclein fibril formation: a possible factor in Parkinson's disease. *FEBS Lett.* 2001; 500 (3): 105-8. doi: [10.1016/S0014-5793\(01\)02597-2](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(01)02597-2).
14. Franco R., Li S., Rodriguez-Rocha H., Burns M., Panayiotidis M.I. Molecular mechanisms of pesticide-induced neurotoxicity: Relevance to Parkinson's disease. *Chem. Biol. Interact.* 2010; 188 (2): 289-300. doi: [10.1016/j.cbi.2010.06.003](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2010.06.003).
15. Powers K.M., Smith-Weller T., Franklin G.M., Longstreth W.T., Swanson P.D., Checkoway H. Parkinson's disease risks associated with dietary iron, manganese, and other nutrient intakes. *Neurology.* 2003; 60 (11): 1761-6. doi: <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000068021.13945.7F>.
16. Werneck A.L., Alvarenga H. Genetics, drugs and environmental factors in Parkinson's disease. A case-control study. *Arq. Neuropsiquiatr.* 1999; 57 (2): 347-55. doi: [10.1590/S0004-282X1999000300001](https://doi.org/10.1590/S0004-282X1999000300001).
17. Fabricius K., Barkholt P., Jelsing J., Hansen H.H. Application of the physical disector principle for quantification of dopaminergic neuronal loss in a rat 6-hydroxydopamine nigral lesion model of Parkinson's disease. *Front. Neuroanat.* 2017; 109(11) (accessed 5 August 2018). Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnana.2017.00109/full>. doi: [10.3389/fnana.2017.00109](https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00109).
18. Schober A. Classic toxin-induced animal models of Parkinson's disease: 6-OHDA and MPTP. *Cell Tissue Res.* 2004; 318 (1): 215-24. doi: [10.1007/s00441-004-0938-y](https://doi.org/10.1007/s00441-004-0938-y).
19. Cannon J.R., Tapias V., Mee N.H., Honick A.S., Drolet R.E., Greenamyre J.T. A highly reproducible rotenone model of Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease.* 2009; 34 (2): 279-90. doi: [10.1016/j.nbd.2009.01.016](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.01.016).
20. Mironov A.N., ed. A guide to preclinical drug research. Moscow: Grif i K; 2012 (in Russian).
21. Betarbet R., Sherer T.B., MacKenzie G., Garcia-Osuna M., Panov A.V., Greenamyre J.T. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nature Neuroscience.* 2000; 3: 1301-6. doi: [10.1038/81834](https://doi.org/10.1038/81834).
22. Begley D.J. ABC transporters and the blood-brain barrier. *Curr. Pharm. Des.* 2004; 10 (12): 1295-312. doi: [10.2174/1381612043384844](https://doi.org/10.2174/1381612043384844).
23. Miller D.S., Bauer B., Hartz A.M.S. Modulation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier: opportunities to improve central nervous system pharmacotherapy. *Pharmacol. rev.* 2008; 60(2): 196-209. doi: [10.1124/pr.107.07109](https://doi.org/10.1124/pr.107.07109).
24. Kuvacheva N.V., Salmina A.B., Komleva Y.K., Malinovskaya N.A., Morgun A.V., Pozhilenkova E.A. et al. Permeability of hematoencephalic barrier in norm, with disorder of development of the brain and neurodegeneration. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2013; 4: 80-5 (in Russian).
25. Desai B.S., Monahan A.J., Carvey P.M., Hendey B. Blood-brain barrier pathology in Alzheimer's and Parkinson's disease: implications for drug therapy. *Cell. Transplant.* 2007; 16: 285-99. doi: [10.3727/000000007783464731](https://doi.org/10.3727/000000007783464731).
26. Sharom F.J. The P-glycoprotein multidrug transporter. *Essays. Biochem.* 2011; 50: 161-78. doi: [10.1042/bse0500161](https://doi.org/10.1042/bse0500161).
27. Gatsanoga M.V., Chernykh I.V., Shchulkin A.V., Yakusheva E.N., Popova N.M. The method of assessment of drugs belonging to the substrates of P-glycoprotein on female rabbits. *Nauka molodykh – Eruditio Juvenium.* 2016; 3: 5-10 (in Russian).
28. Schlachetzki F., Pardridge W.M. P-glycoprotein and caveolin-1 in endothelium and astrocytes of primate brain. *Neuroreport.* 2003; 14 (16): 2041-6.
29. Ma A., Wang C., Chen Y., Yuan W. P-glycoprotein alters blood-brain barrier penetration of antiepileptic drugs in rats with medically intractable epilepsy. *Drug Des. Devel. Ther.* 2013; 7: 1447-54. doi: [10.2147/DDDT.S52533](https://doi.org/10.2147/DDDT.S52533).
30. Kiyohara C., Miyake Y., Koyanagi M., Fujimoto T., Shirasawa S., Tanaka K. et al. Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. MDR1 C3435T polymorphism and interaction with environmental factors in risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2013; 28 (2): 138-43. doi: [10.2133/dmpk.DMPK-12-RG-075](https://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-12-RG-075).
31. Westerlund M., Belin A.C., Olson L., et al. Expression of multidrug resistance 1 mRNA in human and rodent tissues: reduced levels in Parkinson patients. *Cell Tissue Res* 2008; 334: 179-85. doi: [10.1007/s00441-008-0686-5](https://doi.org/10.1007/s00441-008-0686-5).
32. Ahmed S.S.S.J., Husai R.S.A., Kumar S., Ramakrishnan V. Association between MDR1 gene polymorphisms and Parkinson's disease in Asian and Caucasian populations: a meta-analysis. *J. Neurolog. Sc.* 2016; 368: 255-62. doi: [10.1016/j.jns.2016.07.041](https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.07.041).
33. Funke C., Soehn A.S., Tomiuk J., Riess O., Berg D. J. Genetic analysis of coding SNPs in blood-brain barrier transporter MDR1 in European Parkinson's disease patients. *Neural. Transm. (Vienna).* 2009; 116 (4): 443-50. doi: [10.1007/s00702-009-0196-y](https://doi.org/10.1007/s00702-009-0196-y).
34. Akhmetzhanov V.K., Shashkin Ch.S., Jamantaeva B.D. Parkinson's disease. Pathophysiology of extrapyramidal system. Modern concepts of the causes and pathogenesis of Parkinson's disease. *Neyrokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana.* 2016; 2(43): 44-51 (in Russian).
35. Kortekaas R., Leenders K.L., van Oostrom J.C., Vaalburg W., Bart J., Willemsen A.T. et al. Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo. *Ann Neurol.* 2005; 57 (2): 176-9. doi: [10.1002/ana.20369](https://doi.org/10.1002/ana.20369).
36. Guhaniyogi J., Brewer G. Regulation of mRNA stability in mammalian cells. *Gene.* 2001; 265 (1-2): 11-23. doi: [10.1016/S0378-1119\(01\)00350-X](https://doi.org/10.1016/S0378-1119(01)00350-X).
37. Malinovskaya N.A. Role of NAD⁺-dependent mechanisms in the regulation of neuron-glial interactions in cerebral ischemia and neurodegeneration: diss ... *Dr. med. nauk:* 14.03.03. Kemeroovo (in Russian).
38. Bartels A.L., van Berckel B.N., Lubberink M., Luurtsema G., Lammertsma A.A., Leenders K.L. Parkinsonism Relat Disord. Blood-brain barrier P-glycoprotein function is not impaired in early Parkinson's disease. 2008; 14 (6): 505-8. doi: [10.1016/j.parkreldis.2007.11.007](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.11.007).
39. Westerlund M., Belin A.C., Olson L., Galter D. Expression of multi-drug resistance 1 mRNA in human and rodent tissues: reduced levels in Parkinson patients. *Cell Tissue Res.* 2008; 334 (2): 179-85. doi: [10.1007/s00441-008-0686-5](https://doi.org/10.1007/s00441-008-0686-5).
40. Bauer M., Wulkersdorfer B., Karch R., Philippe C., Jager

- W., Stanek J. et al. Effect of P-glycoprotein inhibition at the blood-brain barrier on brain distribution of (R)-[11 C]verapamil in elderly vs. young subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2017; 83 (9): 1991-9. doi: 10.1111/bcp.13301.
41. Lecoq S., Videmann B., Mazallon M. Effect of organophosphate pesticide diazinon on expression and activity of intestinal P-glycoprotein. *Toxicol. Lett.* 2006; 161: 200-9. doi.org/10.1016/j.toxlet.2005.09.003.
42. Shabbir A., DiStasio S., Zhao J. et al. Differential effects of the organochlorine pesticide DDT and its metabolite p,p'-DDE on P-glycoprotein activity and expression. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2005; 203: 91-8. doi.org/10.1016/j.taap.2004.07.011.
43. Lacher S.E., Gremaud J.N., Skagen K., Steed E., Dalton R., Kent D. et al. Absence of P-glycoprotein transport in the pharmacokinetics and toxicity of the herbicide paraquat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014; 348 (2): 336-5. doi: 10.1124/jpet.113.209791
44. Dinis-Oliveira R.J., Remiao F., Duarte J.A., Ferreira R., Navarro A.S., Bastos M.L. et al. P-glycoprotein induction: an antidotal pathway for paraquat-induced lung toxicity. *Free Radic. Biol. Med.* 2006; 41: 1213-24. doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2006.06.012
45. Lacher S.E., Skagen K., Veit J., Dalton R., Woodah E.L. P-glycoprotein transport of neurotoxic pesticides. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2015; 355 (1): 99-107. doi: 10.1124/jpet.115.226373PMCID: PMC4576670 /
46. Illarionishkin S.N. Basic principles of therapy of Parkinson's disease. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2004; 12 (10): 604-8 (in Russian).
47. Haaxma C.A., Bloem B.R., Borm G.F., Oyen W.J.G., Leenders K.L., Eshuis S. et al. Gender differences in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2007; 78 (8): 819-24.
48. Shchulkin A.V., Chernykh I.V., Yakusheva E.N., Nikiforov A.A., Popova N.M., Davydov V.V. Estradiol influence on functioning of ABCB1-protein in experiment. *Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki.* 2017; 14 (4): 427-34 (in Russian).
49. Nodel M.R. Strategy and therapeutic approaches to the treatment of early stages of Parkinson's disease. *Nevrologicheskiy zhurnal.* 2016; 3: 173-81. doi 10.18821/1560-9545-2016-21-3-173-181 (in Russian).
50. Vautier S., Milane A., Fernandez C., Buyse M., Chacun H., Farinotti R. Interactions between antiparkinsonian drugs and ABCB1/P-glycoprotein at the blood-brain barrier in a rat brain endothelial cell model. *Neurosci Lett.* 2008; 442 (1): 19-23. doi: 10.1016/j.neulet.2008.06.055.
51. Soares-da-Silva P., Serrao M.P., Vieira-Coelho M.A., Pestana M. Evidence for the involvement of P-glycoprotein on the extrusion of taken up L-DOPA in cyclosporine A treated LLC-PK1 cells. *Br. J. Pharmacol.* 1998; 123: 13-22. doi.org/10.1038/sj.bjp.0701572
52. Soares-Da-Silva P., Serrao M.P. Outward transfer of dopamine precursor L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-dopa) by native and human P-glycoprotein in LLC-PK(1) and LLC-GA5 col300 renal cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 293: 697-704.
53. Shchulkin A.V., Yakusheva E.N., Popova N.M. The role of P-glycoprotein in rational pharmacotherapy in cardiology. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2013; 9 (6): 701-7 (in Russian).
54. Yakusheva E.N., Shchulkin A.V., Chernykh I.V. Assessment of the attribution of mexidol to P-Glycoprotein substrates, inhibitors, or inductors. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2015; 78 (5): 19-23 (in Russian).
55. Chernykh I.V., Shchulkin A.V., Yakusheva E.N., Gatsanoga M.V., Popova N.M. Study of fabomotizole belonging to P-glycoprotein substrates. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova.* 2017; 25 (4): 538-50 (in Russian).
56. Yakusheva E.N., Chernykh I.V., Shchulkin A.V., Gatsanoga M.V. Experimental study of the influence of afobazole on the functional activity and expression of P-Glycoprotein in rabbits. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2017; 80 (9): 69-72 (in Russian).

ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018
УДК 616.62

Меркулова М.С.¹, Солодовников В.И.², Коберская Н.Н.³, Перепелова Е.М.³, Синицын В.Е.^{1,4},
Гридин В.Н.², Яхно Н.Н.³

МЕТОД СПИНОВОЙ МАРКИРОВКИ АРТЕРИАЛЬНОЙ КРОВИ В ОЦЕНКЕ РЕГИОНАРНОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 125993, Российская Федерация

²ФГБУН Центр информационных технологий в проектировании РАН, ул. Маршала Бирюзова, 7а, МО, г. Одинцово, 143000, Российская Федерация.

³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

⁴Факультет фундаментальной медицины МГУ», Ленинские горы, МГУ, корп. А, Москва, 125367, Российская Федерация

Введение. Болезнь Альцгеймера (БА) является самым распространенным нейродегенеративным заболеванием в популяции. Часто у пациентов с БА отмечается сочетанное поражение головного мозга сосудистой этиологии (церебральная микроангиопатия). Спидовая маркировка артериальной крови (ASL – arterial spin labeling) является одним из современных и перспективных методов количественной оценки перфузии головного мозга у пациентов с БА.

Цель. Оценить показатели регионарного церебрального кровотока (ЦК) с использованием метода ASL у пациентов с БА с хронической ишемией головного мозга – церебральной микроангиопатией (ЦМА) и без нее.

Материал и методы. Обследована группа из 20 больных (средний возраст 66 ± 10 лет), включающая 11 пациентов с БА без признаков ЦМА и 9 пациентов с БА с ЦМА. Исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе «Siemens Magnetom Skyra» с индукцией магнитного поля 3 Тл. В протокол обследования была включена импульсная последовательность спиновой маркировки артериальной крови. С использованием программного продукта для постпроцессорной обработки данных Olea Medical Sphere 3.0 в ручном режиме измерялись показатели регионарного церебрального кровотока в различных отделах серого вещества головного мозга. Проведено расширенное нейропсихологическое исследование, подтверждающее наличие у всех пациентов деменции легкой и умеренной степени.

Результаты. Выявлено снижение показателей ЦК у пациентов с БА с ЦМА, в сравнении с пациентами БА без ЦМА. Наименьшие показатели ЦК были выявлены в верхней височной; средней височной; затылочно-височной; верхней лобной и угловой извилинах. Связи показателей ЦК с нейропсихологическими характеристиками не обнаружено.

Заключение. ASL является чувствительным методом в оценке церебральной перфузии при БА.

Ключевые слова: деменция, болезнь Альцгеймера, микроангиопатия, магнитно-резонансная томография, метод спиновой маркировки артериальной крови, бесконтрастная магнитно-резонансная перфузия.

Для цитирования: Меркулова М.С., Солодовников В.И., Коберская Н.Н., Перепелова Е.М., Синицын В.Е., Гридин В.Н., Яхно Н.Н. Метод спиновой маркировки артериальной крови в оценке регионарного церебрального кровотока у пациентов с болезнью Альцгеймера. *Неврологический журнал* 2018; 23 (6): 290–298 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-6-290-298>.

Для корреспонденции: Меркулова Мария Сергеевна, аспирант кафедры рентгенологии и радиологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. E-mail: maria_merkulova@yahoo.com

Merkulova M.S.¹, Solodovnikov V.I.², Koberskaya N.N.³, Perepelova E.M.³, Sinitsyn V.E.^{1,4},
Gridin V.N.², Yakhno N.N.³

ARTERIAL SPIN LABELING IN ASSESSING REGIONAL CEREBRAL BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE

¹Russian Medical Academy Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Barrikadnaya, 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation

²Center of Information Technologies in Design, Russian Academy of Sciences, Marshal Biryuzov str., 7a, Moscow region, Odintsovo, 143000, Russian Federation

³I.M. Sechenov First Moscow Medical State University, Trubetskaya, 8/2, Moscow, 119991, Russian Federation

⁴Russian Federation Faculty of Fundamental Medicine, Moscow State University, Leninskie Gory, A building, Moscow, 125367, Russian Federation

Introduction. Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease in the population. Often, patients

with AD have a combined brain lesion of vascular etiology (cerebral microangiopathy). Arterial blood spin labeling (ASL – arterial spin labeling) is one of the most modern and promising methods for quantifying cerebral perfusion in patients with AD.

Objective. To assess regional cerebral blood flow (CBF) using the ASL method in patients with AD with chronic cerebral ischemia – cerebral microangiopathy (CMA) and without it.

Material and methods. A group of 20 patients (mean age 66 ± 10 years), consisting of 11 patients with AD without CMA and 9 patients with AD with CMA, was examined. The study was conducted on a Siemens Magnetom Skyra magnetic resonance imaging scanner with a magnetic field induction of 3 T. The examination protocol included an impulse sequence of arterial blood spin labeling. Using the software for postprocessing data processing Olea Medical Sphere 3.0, the indicators of regional cerebral blood flow in various parts of the gray matter of the brain were measured in a manual mode. A neuropsychological study was performed, confirming a presence of mild to moderate dementia in all patients.

Results. A decrease of CBF was revealed in AD patients with CMA in comparison with AD patients without CMA. The lowest CBF were found in the upper temporal; middle temporal; occipital-temporal; upper frontal and angular gyrus. No correlation was found between CBF measures and neuropsychological results.

Conclusion. ASL is a sensitive method in assessing cerebral perfusion in AD patients.

Keywords: dementia, Alzheimer's disease, microangiopathy, magnetic resonance imaging, arterial spin labeling, non-contrast magnetic resonance perfusion.

For citation: Merkulova M.S., Solodovnikov V.I., Koberskaya N.N., Perepelova E.M., Sinitsyn V.E., Gridin V.N., Yakhno N.N. Arterial spin labeling in assessing regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease. *Nevrologicheskiy Zhurnal (Neurological Journal)* 2018; 23 (6): 290–298 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-6-290-298>.

For correspondence: Merkulova M.S., fellow, Russian Medical Academy Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Barrikadnaya, 2/1, Moscow, 125993. E-mail: maria_merkulova@yahoo.com

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

Acknowledgments. The study was supported by Russian Science Foundation (project 17-11-01288).

Information about authors:

M.S. Merkulova, <https://orcid.org/0000-0003-4626-2877>

V.I. Solodovnikov, <https://orcid.org/0000-0001-5533-214X>

N.N. Koberskaya, <https://orcid.org/0000-0002-3110-4764>

E.M. Perepelova, <https://orcid.org/0000-0002-1951-930X>

V.E. Sinitsyn, <http://orcid.org/0000-0002-5649-2193>

V.N. Gridin, <http://orcid.org/0000-0001-7825-5992>

N.N. Yakhno, <https://orcid.org/0000-0002-8255-5645>

Received 07.11.18

Accepted 15.11.18

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенной формой деменции в популяции – на нее приходится 60–70% всех случаев [1, 2].

Считается, что БА возникает вследствие прогрессирующей аккумуляции внеклеточных амилоидных бляшек, а также нейрофибриллярных клубков и фосфорилированного тау-протеина. Связанные с этим нейродегенеративные изменения характеризуются как общим, так и регионарным уменьшением объема серого вещества головного мозга, выявляемыми при использовании структурных методов нейровизуализации [3, 4].

Хроническая недостаточность кровоснабжения головного мозга играет важную роль в патогенезе данного заболевания. Ключевыми механизмами развития рассматриваемого патологического процесса при БА являются дисфункция гематоэнцефалического барьера, гипоперфузия вещества головного мозга, приводящая к его хронической гипоксии, а также дисфункция эндотелия сосудов [5].

Для точной количественной оценки церебрального кровотока (ЦК) и церебрального объема крови (ЦОК) в клинической практике используется ряд традиционных методов оценки перфузии головного мозга: перфузионная компьютерная и магнитно-резонансная томография (Dynamic susceptibility contrast), однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ) и позитронно-

эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ПЭТ-ФДГ) [6]. Метод спиновой маркировки артериальной крови (arterial spin labeling – ASL) является относительно новым и еще недостаточно изученным способом оценки ЦК [7]. Однако в сравнении с другими перфузионными методиками, ASL имеет ряд преимуществ: метод является неинвазивным, не требует введения в организм контрастного препарата, не связан с воздействием на организм ионизирующего излучения [8, 9]. ASL позволяет оценить показатель регионарного ЦК, то есть скорости прохождения артериальной крови через определенный участок головного мозга и количественно измеряется в миллилитрах на 100 г ткани вещества головного мозга в минуту (мл/100 г/мин) [10]. В качестве эндогенного контрастирования при ASL используются протоны водорода ^1H артериальной крови. С помощью последовательности инверсия-восстановление путем картирования меченных спинов водорода артериальной крови в ткани головного мозга устанавливается пространственно-временное распределение кровотока. Разница между изображениями с мечеными протонами и изображениями без маркировки (контрольные изображения) используется для создания перфузионных карт для количественного измерения перфузии [11]. Основным недостатком ASL является низкое отношение сигнал / шум, поскольку притекающие к месту сканирования меченные протоны артериальной

крови содержат только около 1% сигнала статической ткани [12].

У пациентов с БА наблюдалось диффузное снижение показателей ЦК, с преимущественной локализацией в области поясной извилины, предклинья, теменных долей, нижних отделов лобных долей [13–16]. В работах М.А. Binnewijzend и соавт., Н.К. Мак и соавт. [14, 17] отмечалась корреляция диффузного и регионарного снижения значений ЦК с показателями нейропсихологических шкал – краткой шкалы оценки психического статуса (Mini mental state examination), когнитивной субшкалы оценки болезни Альцгеймера (ADAS-cog)). В исследовании E.S. Musiek и соавт., D. Tosun и соавт. [18, 19] сравнивались показатели перфузии ASL и ПЭТ-ФДГ у пациентов с БА и лиц из контрольной группы. Было выявлено, что ASL обладает сравнимой с ПЭТ-ФДГ чувствительностью и специфичностью (80–90%). В работе Т. Yoshiura и соавт. [20] у пациентов с БА было выявлено значительное снижение показателей ЦК в области задней части поясной извилины и предклинья в сравнении с контрольной группой.

Однако при систематическом литературном поиске, была найдена лишь одна статья, в которой оценивались и сравнивались показатели ЦК у пациентов с БА без признаков хронической ишемии головного мозга и с сосудистой микроангиопатией. В работе М.Р. Benedictus и соавт., Q. Zhang и соавт. [21, 22] у больных с БА отмечалась положительная корреляция уровня ЦК с объемом головного мозга, а также отрицательная корреляция с количеством очагов гиперинтенсивного сигнала в T2- и FLAIR-импульсных последовательностях, локализующихся в белом веществе головного мозга. Авторы считают, что данный метод ASL может применяться для выявления дисфункции микроциркуляторного русла при БА.

Целью исследования была оценка показателей регионарного церебрального кровотока с использованием метода ASL у пациентов с БА, сочетающейся с церебральной микроангиопатией (ЦМА) и без нее.

Материал и методы

Обследовано 20 больных с БА на стадии легкой и умеренной деменции в возрасте от 45 до 85 лет (средний возраст 66 ± 10 лет). Всем пациентам было проведено нейропсихологическое исследование, оценивающее состояние когнитивных функций, с использованием количественных нейропсихологических шкал и тестов: краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), шкала оценки лобной дисфункции (ШОЛД), тест на память «12 слов», тест на называние литературных и категориальных ассоциаций, тест рисования часов.

Параметры МР-сканирования

Всем пациентам была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга на высокопольном МР-томографе (MAGNETOM Skyra 3.0T, «Siemens AG», Мюнхен, Германия) с использованием 16-канальной катушки для исследования го-

ловы и шеи. МР-протокол включал в себя следующие импульсные последовательности: 3DMPRAGE (Magnetization-Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo), Sagittal plane, TR 2300 ms, TE 2,41 ms, FA 80, TI 921 ms, FOV 275x275 mm, Matrix 320x320, Slice thickness 0,9 mm, Voxel size 0,9x0,9x0,9 mm³, Averages 1; T2 TSE (TurboSpin-Echo), Sagittal/axial plane, TR 10000 ms, TE 100 ms, FA 1500, FOV 240x240 mm, Matrix 384x384, Slice thickness 2 mm, Pixel size 0,6x0,6 mm², Dist. factor 0,6 mm, Averages 2; T2 FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery), Axial plane, TR 9000 ms, TE 81 ms, FA 1500, TI 2500 ms, FOV 220x220 mm, Matrix 320x320, Slice thickness 4 mm, Voxel size 0,7x0,7 mm², Dist factor 1,2 mm, Averages 1; 3DTOF (Time of flight), TR 21 ms, TE 3,43 ms, FA 180, FOV 200x181, Matrix 384x364, Slabs 4, Slices per slab 40, Slice thickness 0,5 mm, Dist. factor -0,1mm, Averages 1. Также была проведена 2D EPI (Echo Planar Imaging) PASL (Pulsed Arterial Spin Labelling) – импульсная последовательность с асимметричной маркировкой артериальных спинов в составе толстого инверсионного следа, располагающегося дистально по отношению к визуализируемым срезам, TR 2500 ms, TE 12,0 ms, TI1 700 ms (время с момента подачи инверсионного импульса до применения повторяющихся сатурационных импульсов), TI1s 1600 ms (время с момента подачи инверсионного импульса до окончания повторяющихся сатурационных импульсов), TI2 1800 ms (время с момента подачи инверсионного импульса до получения первых (проксимально расположенных) срезов) FOV 256x256 мм, Matrix 64x64, Slice thickness 8 mm, Number of slices 9, Voxel size 4,0x4,0 mm², Averages 1, Number of slices 9, 91 measurements (tag and control) (91 пара измерений – контрольных и с маркировкой артериальных спинов)).

Поражение белого вещества головного мозга, характеризовавшееся наличием очагов измененного сигнала (гиперинтенсивных в T2- и FLAIR-импульсных последовательностях), в субкортикальных и перивентрикулярных отделах, оценивалось с помощью визуальной шкалы Fazekas, где: 1 – точечные единичные очаги церебральной микроангиопатии, 2 – очаги, с начальной тенденцией к слиянию, 3 – сливное очаговое поражение вещества головного мозга, занимающее более ¼ гемисферы [23].

Постпроцессорная обработка данных ASL

Производилась визуальная оценка изображений на наличие артефактов (например артефакты локальной неоднородности магнитного поля или артефакты от движения пациента). Построение перфузионных карт и дальнейшая количественная оценка скорости ЦК проводились с использованием программного обеспечения для постпроцессорной обработки МР-данных Olea Medical Sphere 3.0. При помощи режима FUSION выполнялось наложение на анатомические изображения (3D MPRAGE) перфузионных карт для более точной локализации областей интереса (рис. 1, см. вторую стр. обложки). Области интереса были выделены вручную и лока-

Таблица 1.

Характеристики пациентов с болезнью Альцгеймера без церебральной микроангиопатии и с церебральной микроангиопатией

	Пациенты с БА	Пациенты с сочетанной патологией (БА+ЦМА)
Число пациентов	11	9
Средний возраст (лет)	66 ± 10	76 ± 5*
Пол (% женщин)	5 (45)	6 (67)
КШОПС (баллы)	20 ± 4	19 ± 4
ШОЛД (баллы)	12 ± 1	13 ± 3

Примечание: БА – болезнь Альцгеймера без признаков церебральной микроангиопатии; БА+ЦМА – болезнь Альцгеймера с церебральной микроангиопатией; КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса; ШОЛД – шкала оценки лобной дисфункции; * – статистическая достоверность различий $p \leq 0,05$

лизировались в кортикальных отделах головного мозга в области гипокампов, парагиппокампальных, верхних, средних височных и затылочно-височных извилин, верхних и средних отделах лобных долей, угловой извилины, в области верхней и нижней теменных долек, задней части поясной извилины, постцентральной извилины и предклинья. Размеры областей интереса были симметричны и оценивались билатерально. Измерения проводились двумя специалистами в области нейровизуализации.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных выполнялась в программе Microsoft Excel 2010 с использованием надстройки «Пакет анализа». Осуществлялись корреляционный анализ, построение множественных линейных регрессионных моделей, анализ частотных характеристик изучаемых величин. Предварительно была проведена нормировка и кодирование исходных данных. Нормировка заключалась в приведении наборов значений каждого измеренного параметра для всех областей мозга к единичному интервалу. Данный подход позволяет в дальнейшем работать со всей совокупностью значений признаков как с единым целым в едином масштабе величин.

Результаты

При анализе данных МРТ в структурных импульсных последовательностях (T1-, T2-взвешенные изображения, 3DMPRAGE) у всех пациентов отмечалась диффузная атрофия вещества головного мозга, преимущественно в области медиальных отделов височных долей, паралимбических структур (задние отделы поясной извилины и область предклинья). Пациенты были разделены на две группы: с изолированным нейродегенеративным поражением голов-

Table 1.

Summary of demographic characteristics

	AD patients	AD patients with cerebral microangiopathy (AD +CMA)
Number of patients	11	9
Age (years)	66 ± 10	76 ± 5*
Gender (% female)	5 (45)	6 (67)
MMSE (points)	20 ± 4	19 ± 4
FAB (points)	12 ± 1	13 ± 3

Note: AD – Alzheimer's disease without cerebral microangiopathy; AD+CMA – Alzheimer's disease with cerebral microangiopathy; MMSE – mini-mental status examination; FAB – frontal assessment batter;

* – statistical reliability of differences $p \leq 0.05$

ного мозга альцгеймеровского типа (11 больных) и с сочетанной ЦМА (9 больных) (табл. 1) (рис. 2, см. вторую стр. обложки).

Проведен анализ совместного распределения полученных нормированных значений в единичном интервале [0; 1] для всех областей мозга, в сравниваемых группах больных (рис. 3). Размер шага для построения гистограмм был выбран равным 0,1.

Из рис. 3 видно, что при БА с изолированным нейродегенеративным процессом имеется практически равномерное распределение величин, тогда как при наличии микроангиопатии наибольшее число измерений приходится на интервалы 0–0,1 и 0,1–0,2, а в интервал [0; 0,5] попадают значения 74% измерений. Средний показатель ЦК при БА составлял $0,506 \pm 0,28$, а для БА+ЦМА – $0,285 \pm 0,23$ ($p < 0,001$). Это указывает на выраженное уменьшение ЦК у пациентов с БА с ЦМА, наблюдавшееся во всех исследуемых областях мозга, но наиболее значительно в зоне затылочно-височной извилины и верхней лобной извилины.

Показатели величин ЦК в различных областях мозга в сравниваемых группах приведены в табл. 2. Во всех областях величины кровотока при изолированной БА больше чем при БА с ЦМА. Наибольшие различия наблюдаются для: верхней височной извилины; средней височной извилины; затылочно-височной извилины; верхней лобной извилины и угловой извилины. В свою очередь, наименьшие различия наблюдаются в задней части поясной извилины и предклинья.

Проведено сравнение групп с БА и БА с ЦМА в зависимости от степени поражения белого вещества головного мозга по шкале Fazekas (рис. 4). Средний возраст пациентов со II степенью по шкале Fazekas составлял $78,25 \pm 4,79$ года и с I степенью – $74,8 \pm 5,72$ года. Видно, что II степень по шкале Fazekas отли-

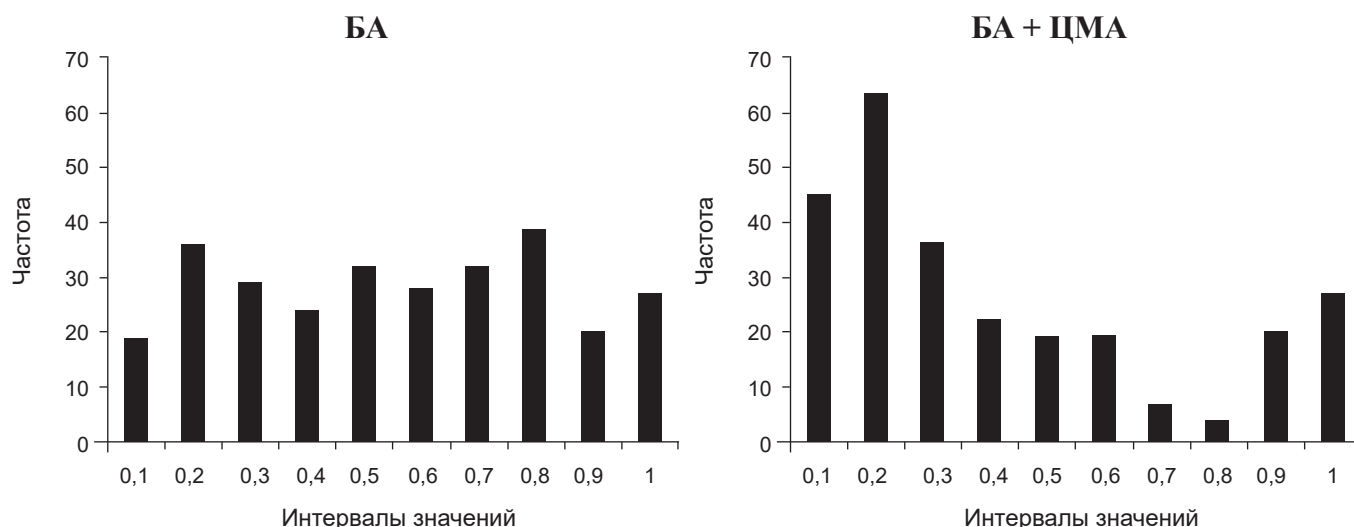


Рис. 3. Распределение значений церебрального кровотока для всех рассмотренных областей мозга у больных с изолированной болезнью Альцгеймера и с сочетанной микроангиопатией.

Примечание: По оси Y отложена частота, т.е. число значений ЦК попавших в интервал, который указан на оси X (0–0,1; 0,1–0,2; 0,2–0,3 и т.д.).

Fig. 3 Distribution of cerebral blood flow values for all considered brain areas in patients with isolated course of Alzheimer's disease and with microangiopathy.

Note: Frequency is plotted along the Y axis, i.e. the number of cerebral blood flow values within the interval that is indicated on the X axis (0–0.1; 0.1–0.2; 0.2–0.3, etc.).

Таблица 2.

Показатели мозгового кровотока в различных областях головного мозга в сравниваемых группах

Области головного мозга	БА	БА+ЦМА	P-value
Гиппокамп	0,490 ± 0,301	0,263 ± 0,226	0,007
Парагиппокампальная извилина	0,527 ± 0,299	0,330 ± 0,281	0,032
Постцентральная извилина	0,468 ± 0,287	0,293 ± 0,218	0,029
Верхняя височная извилина	0,488 ± 0,318	0,246 ± 0,245	0,007
Средняя височная извилина	0,497 ± 0,252	0,248 ± 0,208	0,001
Затылочно-височная извилина	0,466 ± 0,286	0,120 ± 0,081	<0,001
Верхняя лобная извилина	0,582 ± 0,247	0,234 ± 0,143	<0,001
Средняя лобная извилина	0,572 ± 0,274	0,328 ± 0,194	0,001
Угловая извилина	0,563 ± 0,264	0,293 ± 0,289	0,002
Задняя часть поясной извилины	0,417 ± 0,291	0,307 ± 0,196	0,153
Нижняя теменная доля	0,553 ± 0,318	0,326 ± 0,252	0,012
Верхняя теменная доля	0,568 ± 0,240	0,402 ± 0,258	0,038
Предклинье	0,390 ± 0,269	0,320 ± 0,293	0,436

Примечание: БА – болезнь Альцгеймера без признаков церебральной микроангиопатии; БА+ЦМА – болезнь Альцгеймера с наличием церебральной микроангиопатии.

Table 2.

Cerebral blood flow values in different regions of the brain in the compared groups

Regions of the brain	AD	AD+CMA	P-value
Hippocampus	0,490 ± 0,301	0,263 ± 0,226	0,007
Parahippocampal gyrus	0,527 ± 0,299	0,330 ± 0,281	0,032
Postcentral gyrus	0,468 ± 0,287	0,293 ± 0,218	0,029
Superior temporal gyrus	0,488 ± 0,318	0,246 ± 0,245	0,007
Middle temporal gyrus	0,497 ± 0,252	0,248 ± 0,208	0,001
Occipitotemporal gyrus	0,466 ± 0,286	0,120 ± 0,081	<0,001
Superior frontal gyrus	0,582 ± 0,247	0,234 ± 0,143	<0,001
Middle frontal gyrus	0,572 ± 0,274	0,328 ± 0,194	0,001
Angular gyrus	0,563 ± 0,264	0,293 ± 0,289	0,002
Posterior cingulate gyrus	0,417 ± 0,291	0,307 ± 0,196	0,153
Inferior parietal lobule	0,553 ± 0,318	0,326 ± 0,252	0,012
Superior parietal lobule	0,568 ± 0,240	0,402 ± 0,258	0,038
Precuneus	0,390 ± 0,269	0,320 ± 0,293	0,436

Note: AD – Alzheimer's disease without cerebral microangiopathy; AD+CMA – Alzheimer's disease with cerebral microangiopathy

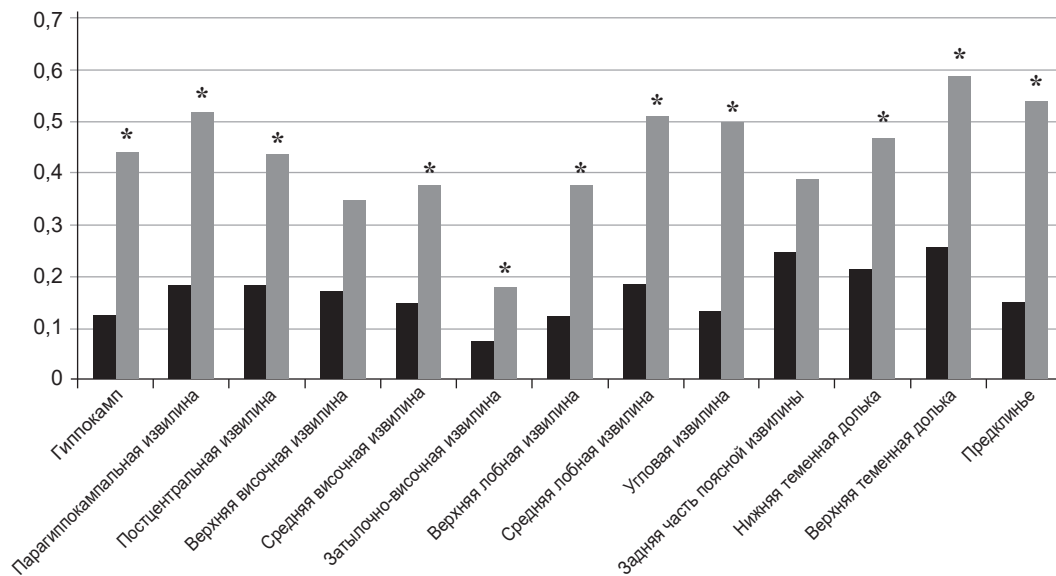


Рис. 4. Показатели мозгового кровотока у пациентов с болезнью Альцгеймера с разной степенью выраженности церебральной микроангиопатии.

Примечание: ■ – показатели мозгового кровотока у пациентов с болезнью Альцгеймера и церебральной микроангиопатией с I степенью поражения белого вещества головного мозга по шкале Fazekas; ■ – показатели мозгового кровотока у пациентов с болезнью Альцгеймера и церебральной микроангиопатией с II степенью поражения белого вещества головного мозга по шкале Fazekas

* – статистически достоверные различия ($p < 0,05$) между группами пациентов с церебральной микроангиопатией с поражением белого вещества головного мозга I и II степени по шкале Fazekas.

Fig. 4 Cerebral blood flow values of patients with Alzheimer's disease with varying stages of cerebral microangiopathy.

Note: ■ – cerebral blood flow values in AD patients with cerebral microangiopathy with I grade of white matter damage according to the Fazekas scale; ■ – cerebral blood flow values in AD patients with cerebral microangiopathy with II grade of white matter damage according to the Fazekas scale.

* – statistically significant differences ($p < 0.05$) between two groups of patients with cerebral microangiopathy (I and II grade of the Fazekas scale).

чается резким падением величин кровотока во всех областях головного мозга.

Из рис. 4 видно, что имеется статистическая достоверность различия показателей ЦК по всем исследованным областям головного мозга, кроме верхней височной и задней части поясной извилины.

Для поиска зависимостей между величинами кровотока и показателями КШОПС, ШОЛД был проведен корреляционный анализ и построение множественных линейных регрессионных моделей для всех исследованных областей мозга. Статистически значимой зависимости между величинами кровотока и нейropsychологическими шкалами не обнаружено.

Обсуждение

Исследование показало снижение показателей ЦК у пациентов с БА с микроангиопатией, по сравнению с «изолированной» БА, в наибольшей степени в группе пациентов с поражением белого вещества II степени по шкале Fazekas. Наименьшие показатели ЦК были выявлены в верхней височной; средней височной; затылочно-височной; верхней лобной и угловой извилинах. В работе Benedictus M.R. и соавт. [21] были получены схожие результаты, однако, в этом исследовании сравнивались гемодинамические показатели не отдельных областей головного мозга, а среднее значение глобальной церебральной перфузии. По данным этих авторов, сниженные показатели ЦК коррелировали с объемом поражения

белого вещества и общей атрофией серого вещества головного мозга у пациентов с БА с микроангиопатией. Обращает на себя внимание отсутствие по нашим данным статистически достоверных различий между показателями ЦК в группах пациентов с ЦМА и без нее в предклинье и в задней части поясной извилины. По данным исследования A.S. Maros [24] наиболее устойчивое снижение перфузии на разных стадиях развития БА наблюдалось также в предклинье и в задней части поясной извилины. Авторы рассматривают эти показатели перфузии как функциональный маркер БА.

Связь между степенью поражения белого вещества головного мозга и уменьшением ЦК у пациентов с БА с микроангиопатией на сегодняшний день в полной мере не ясна. В исследованиях Q. Zhang и соавт. и N. Schuff и соавт. [22, 25] с использованием методов ASL и ПЭТ-ФДГ не обнаружено связи между выраженностью микроангиопатии с ЦК у пациентов с БА. Однако в работе N. Kimura и соавт. [26] с использованием ОФЭКТ было выявлено снижение регионального ЦК у пациентов с БА с наличием микроангиопатии. При этом, как и в нашем исследовании, не обнаружено различий по показателю КШОПС у больных с легкой и умеренной степенью поражения белого вещества [25, 26].

Данные о связи между степенью поражения белого вещества и показателями ЦК у пожилых людей с хронической ишемией головного мозга, без

значительного нарушения когнитивных функций, в большинстве работ с применением ASL, не являются однозначными. В работе Schuff N. и соавт. и Benedictus M.R. и соавт. [21, 25] не было найдено связи между объемом поражения белого вещества и показателями ЦК. Однако, в проведенном мета-анализе Shi Y. и соавт. [27] отмечалась взаимосвязь между сниженными показателями ЦК и степенью выраженности поражения белого вещества головного мозга у пациентов с церебральной микроангиопатией. Одной из причин развития ЦМА является возрастной фактор. По нашим данным, возраст больных с ЦМА был достоверно выше, чем у пациентов с «изолированной» БА.

Имеются данные о том, что цереброваскулярная патология связана с развитием БА и ее наличие способствует более значительному снижению когнитивных функций по мере течения заболевания [28, 29]. Отсутствие в нашем исследовании различий по данным нейропсихологического тестирования между пациентами без и с ЦМА при обнаружении значимых различий показателей ASL в большинстве областей может быть обусловлено отсутствием прямой связи между показателями ЦК в коре и подкорковом белом веществе.

Наличие незначительного количества публикаций, а также использование различных методов оценки церебральной перфузии, затрудняет проведение сравнительного анализа результатов полученных в разных исследованиях. Кроме того, различные программы постпроцессорной обработки данных ASL предоставляют информацию о показателях ЦК по-разному, и часто зависят от базовых математических алгоритмов.

Ограничением нашей работы является небольшое число обследованных больных. Полученные данные носят предварительный характер, тем не менее, можно сделать вывод, что ASL является чувствительным методом оценки церебральной перфузии у пациентов с БА с сосудистым поражением белого вещества. Достоинства ASL перед другими методами оценки церебральной перфузии, неинвазивность метода, возможность отслеживания гемодинамических показателей с течением времени позволят в будущем включить бесконтрастную МР-перфузию в стандартизированный МР-протокол обследования пациентов с нейродегенеративными заболеваниями [30, 31].

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект 17-11-01288).

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная Организация Здравоохранения и Международная организация по проблемам болезни Альцгеймера. Деменция: приоритет общественного здравоохранения http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75263/14/9789244564455_rus.pdf?ua=1. Дата обращения- 30.08.2018 г.

2. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции: руководство для врачей / – 3-е изд. – М. : МЕД пресс-информ, 2011. – 272 с.
3. Selkoe D.J., Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med.* 2016 Jun; 8(6):595-608. DOI: 10.15252/emmm.201606210.
4. Savva G.M., Wharton S.B., Ince P.G., Forster G., Matthews F.E., Brayne C. Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study: Age, neuropathology, and dementia. *N Engl J Med.* 2009; 360: 2302-2309. DOI:10.1056/NEJMoa0806142.
5. Zlokovic B.V. Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration. *Trends Neurosci* 2005; 28: 202–208. DOI: 10.1016/j.tins.2005.02.001
6. Wintermark M., Sesay M., Barbier E., Borbély K., Dillon W.P., Eastwood J.D. et al. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *J Neuroradiol* 2005;32:294–314. DOI: 10.1161/01.STR.0000177884.72657.8b
7. Grade M., Hernandez Tamames J.A., Pizzini F.B., Achten E., Golay X., Smits M. A neuroradiologist's guide to arterial spin labeling MRI in clinical practice. *Neuroradiology* 2015; 57:1181-1202.
8. Floyd T.F., Ratcliffe S.J., Wang J., Resch B., Detre J.A.. Precision of the CASL-perfusion MRI technique for the measurement of cerebral blood flow in whole brain and vascular territories. *J MagnReson Imaging.* 2003; 18: 649–655.
9. Parkes L.M., Rashid W., Chard D.T., Tofts P.S. Normal cerebral perfusion measurements using arterial spin labeling: reproducibility, stability, and age and gender effects. *Magn Reson Med.* 2004; 51: 736–743.
10. Detre J.A., Leigh J.S., Williams D.S., Koretsky A.P. Perfusion imaging. *Magnetic Resonance in Medicine.* 1992;23:37–45.
11. Detre J.A., Rao H., Wang D.J., Chen Y.F., Wang Z.J. Applications of arterial spin labeled MRI in the brain. *MagnReson Imaging.* 2012 May; 35 (5): 1026-37.
12. Golay X, Hendrikse J, Lim T.C. Perfusion imaging using arterial spin labeling. *Top MagnReson Imaging.* 2004 Feb; 15(1):10-27.
13. Asllani I., Habeck C., Scarmeas N., Borogovac A., Brown T.R., Stern Y. Multivariate and univariate analysis of continuous arterial spin labeling perfusion MRI in Alzheimer's disease. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2008, 28, 725–736. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600570
14. Mak H.K., Chan Q., Zhang Z., Petersen E.T., Qiu D., Zhang L., Yau K.K., Chu L.W., Golay X. Quantitative assessment of cerebral hemodynamic parameters by QUASAR arterial spin labeling in Alzheimer's disease and cognitively normal Elderly adults at 3-tesla. *J Alzheimers Dis.* 2012;31(1):33-44. doi: 10.3233/JAD-2012-111877.
15. Okonkwo O.C., Xu G., Oh J.M., Dowling N.M., Carlsson C.M., Gallagher C.L. et. al. Cerebral blood flow is diminished in asymptomatic middle-aged adults with maternal history of Alzheimer's disease *Cereb Cortex.* 2014 Apr;24(4):978-88. doi: 10.1093/cercor/bhs381.
16. Yoshiura T., Hiwatashi A., Yamashita K., Ohayagi Y., Monji A., Takayama Y., Nagao E., Kamano H., Noguchi T., Honda H. Simultaneous measurement of arterial transit time, arterial blood volume, and cerebral blood flow using arterial spin-labeling in patients with Alzheimer disease. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2009; 30: 1388-1393.
17. Binnewijzend M.A., Kuijter J.P., Benedictus M.R., van der Flier W.M., Wink A.M., Wattjes M.P., van Berckel B.N., Scheltens P., Barkhof F. Cerebral blood flow measured with 3D pseudocontinuous arterial spin-labeling MR imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a marker for disease severity. *Radiology.* 2013; 267: 221-230.

18. Musiek E.S., Chen Y., Korczykowski M., Saboury B., Martinez P.M., Reddin J.S., Alavi A., Kimberg D.Y., Wolk D.A., Julin P., Newberg A.B., Arnold S.E., Detre J.A. Direct comparison of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and arterial spin labeling magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2012; 8: 51–59.
19. Tosun D., Schuff N., Jagust W., Weiner M.W. Discriminative power of arterial spin labeling magnetic resonance imaging and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography changes for amyloid-beta-positive subjects in the Alzheimer's disease continuum. *Neurodegener. Dis.* 2016; 16: 87–94.
20. Yoshiura T., Hiwatashi A., Noguchi T., Yamashita K., Ohyagi Y., Monji A., Nagao E., Kamano H., Togao O., Honda H. Arterial spin labelling at 3-T MR imaging for detection of individuals with Alzheimer's disease. *Eur. Radiol.* 2009; 19: 2819–2825.
21. Benedictus M.R., Binnewijzend M.A., Kuijter J.P., Steenwijk M.D., et al. Brain volume and white matter hyperintensities as determinants of cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2014 Dec; 35 (12): 2665–2670. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.06.001.
22. Zhang Q., Stafford R.B., Wang Z., Arnold S.E., Wolk D.A., Detre J.A. Microvascular perfusion based on arterial spin labeled perfusion MRI as a measure of vascular risk in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2012; 32: 677–687.
23. Wahlund L.O., Barkhof F., Fazekas F., Bronge L., Augustin M., Sjögren M. et al. A New Rating Scale for Age-Related White Matter Changes Applicable to MRI and CT on behalf of the European Task Force on Age-Related White Matter Changes. *Stroke*. 2001;32:1318.
24. Alba Sierra-Marcos Regional Cerebral Blood Flow in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Measured with Arterial Spin Labeling Magnetic Resonance Imaging. *International Journal of Alzheimer's Disease* 2017; Article ID: 5479597. DOI: [10.1155/2017/5479597]
25. Schuff N., Matsumoto S., Kmiecik J., Studholme C., Du A., Ezekiel F. et al. Cerebral blood flow in ischemic vascular dementia and Alzheimer's disease, measured by arterial spin-labeling magnetic resonance imaging. *Alzheimers Dement*. 2009; Nov; 5 (6): 454–62. doi: 10.1016/j.jalz.2009.04.1233.
26. Kimura N., Nakama H., Nakamura K., Aso Y., Kumamoto T. Effect of white matter lesions on brain perfusion in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012; 34 (3–4): 256–61. doi: 10.1159/000345184.
27. Shi Y., Thrippleton M.J., Makin S.D., Marshall I., Geerlings M.I., de Craen A.J.M., van Buchem M.A., Wardlaw J.M.. Cerebral blood flow in small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016 Oct; 36 (10):1653–1667. DOI: 10.1177/0271678X16662891
28. Van der Flier W.M., Middelkoop H.A., Weverling-Rijnsburger A.W., Admiraal-Behloul F., Spilt A., Bollen E.L. et al. Interaction of medial temporal lobe atrophy and white matter hyperintensities in AD. *Neurology*. 2004 May 25; 62 (10): 1862–4.
29. Brickman A.M., Honig L.S., Scarmeas N., Tatarina O., Sanders L., Albert M.S., Brandt J. et al. Measuring cerebral atrophy and white matter hyperintensity burden to predict the rate of cognitive decline in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2008 Sep; 65 (9):1202–8. doi: 10.1001/archneur.65.9.1202.
30. Austin B.P., Nair V.A., Meier T.B., Xu G., Rowley H.A., Carlsson C.M. Effects of hypoperfusion in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2011; 26 Suppl 3: 123–33. doi: 10.3233/JAD-2011-0010.
31. Chen Y., Wan H.I., O'Reardon J.P., Wang D.J., Wang Z., Korczykowski M., Detre J.A. Quantification of cerebral blood flow as biomarker of drug effect: arterial spin labeling pHMRI after a single dose of oral citalopram. *Clin Pharmacol Ther.* 2011 Feb; 89 (2): 251–8. doi: 10.1038/clpt.2010.296.

REFERENCES

1. The World Health Organization and the International Alzheimer's Disease Organization. Dementia: public health priority. 2012; 112c. http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/. Accessed: 30.08.2018
2. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B., Koberskaya N.N., Mkhitarian E.A. Dementia: a guide for doctors / – 3rd ed. – M.: MEDPress-Inform, 2011. – 272 p. (In Russian)
3. Selkoe D.J., Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*. 2016 Jun; 8(6):595–608. DOI: 10.15252/emmm.201606210.
4. Savva G.M., Wharton S.B., Ince P.G., Forster G., Matthews F.E., Brayne C. Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study: Age, neuropathology, and dementia. *N Engl J Med*. 2009, 360: 2302–2309. DOI:10.1056/NEJMoa0806142.
5. Zlokovic B.V. Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration. *Trends Neurosci* 2005; 28: 202–208. DOI: 10.1016/j.tins.2005.02.001
6. Wintermark M., Sesay M., Barbier E., Borbély K., Dillon W.P., Eastwood J.D. et al. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *J Neuroradiol* 2005;32:294–314. DOI: 10.1161/01.STR.0000177884.72657.8b
7. Grade M., Hernandez Tamames J.A., Pizzini F.B., Achten E., Golay X., Smits M. A neuroradiologist's guide to arterial spin labeling MRI in clinical practice. *Neuroradiology*, 57 (2015), pp. 1181–1202.
8. Floyd T.F., Ratcliffe S.J., Wang J., Resch B., Detre J.A.. Precision of the CASL-perfusion MRI technique for the measurement of cerebral blood flow in whole brain and vascular territories. *J MagnReson Imaging*. 2003;18:649–655.
9. Parkes L.M., Rashid W., Chard D.T., Tofts P.S. Normal cerebral perfusion measurements using arterial spin labeling: reproducibility, stability, and age and gender effects. *Magn Reson Med*. 2004;51:736–743.
10. Detre J.A., Leigh J.S., Williams D.S., Koretsky A.P. Perfusion imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1992;23:37–45.
11. Detre J.A., Rao H., Wang D.J., Chen Y.F., Wang Z.J. Applications of arterial spin labeled MRI in the brain. *MagnReson Imaging*. 2012 May; 35(5):1026–37.
12. Golay X, Hendrikse J, Lim T.C. Perfusion imaging using arterial spin labeling. *Top MagnReson Imaging*. 2004 Feb; 15(1):10–27.
13. Asllani I., Habeck C., Scarmeas N., Borogovac A., Brown T.R., Stern Y. Multivariate and univariate analysis of continuous arterial spin labeling perfusion MRI in Alzheimer's disease. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2008, 28, 725–736. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600570
14. Mak H.K., Chan Q., Zhang Z., Petersen E.T., Qiu D., Zhang L., Yau K.K., Chu L.W., Golay X. Quantitative assessment of cerebral hemodynamic parameters by QUASAR arterial spin labeling in Alzheimer's disease and cognitively normal Elderly adults at 3-tesla. *J Alzheimers Dis*. 2012;31(1):33–44. doi: 10.3233/JAD-2012-111877.
15. Okonkwo O.C., Xu G., Oh J.M., Dowling N.M., Carlsson C.M., Gallagher C.L. et al. Cerebral blood flow is diminished in asymptomatic middle-aged adults with maternal history of Alzheimer's disease. *Cereb Cortex*. 2014 Apr;24(4):978–88. doi: 10.1093/cercor/bhs381.
16. Yoshiura T., Hiwatashi A., Yamashita K., Ohyagi Y., Monji A., Takayama Y., Nagao E., Kamano H., Noguchi T., Honda H. Simultaneous measurement of arterial transit time, arterial blood volume, and cerebral blood flow using arterial spin-labeling in

- patients with Alzheimer disease *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2009; 30: 1388-1393.
17. Binnewijzend M.A., Kuijter J.P., Benedictus M.R., van der Flier W.M., Wink A.M., Wattjes M.P., B.N. van Berckel, P. Scheltens, F. Barkhof Cerebral blood flow measured with 3D pseudocontinuous arterial spin-labeling MR imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a marker for disease severity *Radiology*, 267 (2013), pp. 221-230
18. Musiek, E.S., Chen, Y., Korczykowski, M., Saboury, B., Martinez, P.M., Reddin, J.S., Alavi, A., Kimberg, D.Y., Wolk, D.A., Julin, P., Newberg, A.B., Arnold, S.E., Detre, J.A., 2012. Direct comparison of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and arterial spin labeling magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 8, 51–59.
19. Tosun, D., Schuff, N., Jagust, W., Weiner, M.W., 2016. Discriminative power of arterial spin labeling magnetic resonance imaging and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography changes for amyloid-beta-positive subjects in the Alzheimer's disease continuum. *Neurodegener. Dis.* 16, 87–94.
20. Yoshiura T., Hiwatashi A., Noguchi, T., Yamashita, K., Ohya, Y., Monji, A., Nagao, E., Kamano, H., Togao, O., Honda, H., 2009a. Arterial spin labelling at 3-T MR imaging for detection of individuals with Alzheimer's disease. *Eur. Radiol.* 19, 2819–2825.
21. Benedictus M.R., Binnewijzend M.A., Kuijter J.P., Steenwijk M.D., Versteeg A., Vrenken H., Scheltens P., Barkhof F., W.M. van der Flier, Prins N.D. Brain volume and white matter hyperintensities as determinants of cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2014 Dec; 35 (12): 2665-2670. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.06.001.
22. Zhang Q., Stafford R.B., Wang Z., Arnold S.E., Wolk D.A., Detre J.A. Microvascular perfusion based on arterial spin labeled perfusion MRI as a measure of vascular risk in Alzheimer's disease *J. Alzheimers Dis.*, 32 (2012), pp. 677-687
23. Wahlund L.O., Barkhof F., Fazekas F., Bronge L., Augustin M., Sjögren M. et al. A New Rating Scale for Age-Related White Matter Changes Applicable to MRI and CT on behalf of the European Task Force on Age-Related White Matter Changes. *Stroke*. 2001; 32: 1318
24. Alba Sierra-Marcos Regional Cerebral Blood Flow in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Measured with Arterial Spin Labeling Magnetic Resonance Imaging. *International Journal of Alzheimer's Disease* 2017; Article ID: 5479597. DOI: [10.1155/2017/5479597]
25. Schuff N., Matsumoto S., Kmiecik J., Studholme C., Du A., Ezekiel, F., et al. Cerebral blood flow in ischemic vascular dementia and Alzheimer's disease, measured by arterial spin-labeling magnetic resonance imaging. *Alzheimers Dement.* 2009 Nov; 5 (6): 454-62. Doi: 10.1016/j.jalz.2009.04.1233.
26. Kimura N., Nakama H., Nakamura K., Aso Y., Kumamoto T. Effect of white matter lesions on brain perfusion in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012;34(3-4):256-61. doi: 10.1159/000345184.
27. Shi Y., Thrippleton M.J., Makin S.D., Marshall I., Geerlings M.I., de Craen A.J.M., van Buchem M.A., Wardlaw J.M.. Cerebral blood flow in small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016 Oct; 36 (10): 1653-1667. DOI: 10.1177/0271678X16662891
28. van der Flier W.M., Middelkoop H.A., Weverling-Rijnsburger A.W., Admiraal- Behloul F., Spilt A., Bollen E.L. et al. Interaction of medial temporal lobe atrophy and white matter hyperintensities in AD. *Neurology*. 2004 May 25; 62 (10):1862-4.
29. Brickman A.M., Honig L.S., Scarmeas N., Tatarina O., Sanders L., Albert M.S., Brandt J. et al. Measuring cerebral atrophy and white matter hyperintensity burden to predict the rate of cognitive decline in Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2008 Sep; 65 (9): 1202-8. doi: 10.1001/archneur.65.9.1202.
30. Austin B.P., Nair V.A., Meier T.B., Xu G., Rowley H.A., Carlson C.M. Effects of hypoperfusion in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2011; 26 Suppl 3: 123-33. doi: 10.3233/JAD-2011-0010.
31. Chen Y., Wan H.I., O'Reardon J.P., Wang D.J., Wang Z., Korczykowski M., Detre J.A. Quantification of cerebral blood flow as biomarker of drug effect: arterial spin labeling phMRI after a single dose of oral citalopram. *Clin Pharmacol Ther.* 2011 Feb; 89 (2): 251-8. Doi: 10.1038/clpt.2010.296.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018
УДК 616.52

Кайлева Н.А.^{1,3}, Кулеш А.А.^{1,3}, Горст Н.Х.¹, Быкова А.Ю.^{1,3}, Дробаха В.Е.^{1,3},
Собянин К.В.², Шестаков В.В.¹

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ МОЗГОВОЙ ПЕРФУЗИЕЙ И ВЫРАЖЕННОСТЬЮ ПРОЯВЛЕНИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ МЕЛКИХ СОСУДОВ ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРА- ФИИ В КОНТЕКСТЕ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА ОСТРОГО ПЕРИОДА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, Россия

²Институт механики сплошных сред УРО РАН, 614013, г. Пермь, Россия

³ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница № 4», 614107, г. Пермь, Россия

Цель исследования. Изучить взаимосвязь между мозговой перфузией и выраженностью проявлений церебральной болезни мелких сосудов (ЦБМС) в контексте реабилитационного потенциала пациентов в остром периоде ишемического инсульта (ИИ).

Материал и методы. Обследованы 50 пациентов с ИИ и 10 здоровых лиц (группа контроля). Всем пациентам выполняли стандартное клинико-лабораторное и инструментальное обследование и магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с оценкой представленности лакун, расширенных периваскулярных пространств (ПВП), лейкоареоза и церебральных микрокровоизлияний (ЦМК). Скорость мозгового кровотока (СМК) оценивалась в бассейне средней мозговой в соответствии со шкалой ASPECTS методом бесконтрастной магнитно-резонансной ASL-перфузии.

Результаты. У пациентов с ИИ, в отличие от группы контроля, регистрируется более низкая СМК в белом веществе зоны М3 обоих полушарий и в корковой части М6 заинтересованного полушария. Количество лакун в контралатеральном полушарии связано с перфузией в 8 зонах по ASPECTS. Количество ПВП сопряжено со СМК в зонах островка, чечевицеобразного ядра, М3 противоположного полушария, М6 и внутренней капсулы на стороне очага. Выраженность лейкоареоза коррелирует со СМК в зонах М1, М3, М4 и М6 противоположного полушария. Наибольшее количество корреляций со СМК в области базальных ядер наблюдалось для ЦМК пораженного полушария. Степень ЦБМС ассоциировалась со СМК зон М1, М3, М5, М6 и островка с обеих сторон, М4 контралатерального полушария, М5 на стороне очага. Выраженность неврологического дефицита и реабилитации сопряжена с перфузией всех зон обоих полушарий. СМК в разной степени коррелирует с уровнем и динамикой функционального дефицита, мобильности пациентов, когнитивным статусом.

Заключение. Глобальный перфузионный статус ассоциирован с выраженностью ЦБМС и реабилитационным потенциалом пациентов в остром периоде ИИ.

Ключевые слова: болезнь мелких сосудов, перфузия, скорость мозгового кровотока, реабилитационный потенциал.

Для цитирования: Кайлева Н.А., Кулеш А.А., Горст Н.Х., Быкова А.Ю., Дробаха В.Е., Собянин К.В., Шестаков В.В. Взаимосвязь между мозговой перфузией и выраженностью проявлений церебральной болезни мелких сосудов по данным магнитно-резонансной томографии в контексте реабилитационного потенциала острого периода ишемического инсульта. *Неврологический журнал*. 2018; 23 (6): 299–308 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-6-299-308>.

Для корреспонденции: Кулеш Алексей Александрович, д.м.н., профессор кафедры неврологии ФДПО ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ, заведующий неврологическим отделением для больных с ОНМК РСЦ ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», 614107, Пермь, ул. Ким, 2. E-mail: aleksey.kulesh@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>

Kaileva N.A.^{1,3}, Kulesh A.A.^{1,3}, Gorst N.H.¹, Bykova A.Y.^{1,3}, Drobakha V.E.^{1,3}, Sobyenin K.V.², Shestakov V.V.¹

THE ASSOCIATION BETWEEN CEREBRAL PERFUSION AND SEVERITY OF CEREBRAL SMALL VESSEL DISEASE ACCORDING TO MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE CONTEXT OF THE REHABILITATION POTENTIAL IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

¹FSEI HPE «Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner» Ministry of health Russia, 614000, Petropavlovskaya, 26, Perm, Russian Federation

²Institute of Continuous Media Mechanics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 614013, Academician Korolev Street, 1, Perm, Russian Federation

³Perm Region «City clinical hospital № 4», 614107, Kim, 2, Perm, Russian Federation

Aim. To study the relationship between cerebral perfusion and severity of cerebral small vessel disease (SVD) in the context of the rehabilitation potential in acute ischemic stroke (IS).

Material and methods. 50 patients with IS and 10 persons of the control group were examined. All patients underwent standard examinations, including brain MRI with an assessment of lacunes, enlarged perivascular spaces (PVS), leukoencephalopathy

and cerebral microbleeds (CMB). Cerebral blood flow (CBF) was quantified in the middle cerebral artery territory according to ASPECTS scale by non-contrast magnetic resonance ASL-perfusion.

Results. In patients with IS, unlike the control group, a lower CBF in M3 white matter within both hemispheres and in the cortical part of M6 of the ipsilateral hemisphere is revealed. The number of lacunes in the contralateral hemisphere is related to perfusion in 8 ASPECTS areas. The number of PVS is associated with CBF in insula, lenticular nucleus, M3 of the opposite hemisphere, M6 and internal capsule of the affected hemisphere. The severity of leukoencephalopathy correlates with CBF in 4 zones of the opposite hemisphere. The greatest number of correlations with CBF in basal ganglia was observed for CMBs of the affected hemisphere. Total severity of SVD is also associated with CBF in several areas. The severity of neurological deficiency and dynamics of patient's mobility, functional and cognitive status correlates with CBF.

Conclusion. Global perfusion status is associated with severity of SVD and rehabilitation potential in acute period of IS.

Keywords: Small vessel disease, perfusion, cerebral blood flow, rehabilitation potential

For citation: Kaileva N.A., Kulesh A.A., Gorst N.H., Bykova A.Y., Drobakha V.E., Sobyenin K.V., Shestakov V.V. The association between cerebral perfusion and severity of cerebral small vessel disease according to magnetic resonance imaging in the context of the rehabilitation potential in acute ischemic stroke. *Neurologicheskii Zhurnal (Neurological Journal)* 2018; 23 (6): 299–308 (Russian). DOI 10.18821/1560-9545-2018-23-6-299-308.

For correspondence: Alexey A. Kulesh, Doctor of medical sciences, professor of the neurology department of post-initial education faculty of «Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner» Ministry of health Russia; the head of the neurological department for stroke patients of Perm Regional Vascular Centre «City clinical hospital №4» Kim street 2, Perm, 614107, Russia. E-mail: aleksey.kulesh@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>

Information about authors:

N.A. Kaileva <https://orcid.org/0000-0002-3785-1154>
A.A. Kulesh <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>
N.H. Gorst <https://orcid.org/0000-0001-8922-5764>
A.Y. Bykova <https://orcid.org/0000-0002-3462-444X>
V.E. Drobakha <https://orcid.org/0000-0001-8523-2692>
K.V. Sobyenin <https://orcid.org/0000-0003-2224-4260>
V.V. Shestakov <https://orcid.org/0000-0002-6310-9316>

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 02.10.18
Accepted 07.11.18

Введение. Прогнозирование реабилитационного исхода инсульта не может быть полным без оценки эффектов гипоперфузии, которая является ключевым фактором, связывающим атеротромбоз с повреждением мелких сосудов и вещества головного мозга. Большинство исследований с оценкой перфузии головного мозга (преимущественно, методом компьютерной томографии), посвящены определению ее диагностической и прогностической ценности у пациентов, которые являются кандидатами на тромболитическую терапию. Перфузионное исследование позволяет оценить такие параметры, как скорость мозгового кровотока (СМК) (cerebral blood flow), объем мозгового кровотока (ОМК) (cerebral blood volume) и среднее время транзита (СВТ) контрастного препарата (mean transit time). На основании сочетания указанных параметров определяется перфузионный профиль – обедненный, избыточный и злокачественный [1, 2]. На текущий момент целесообразность учета перфузионного паттерна при определении показаний и противопоказаний к реперфузионной терапии окончательно не установлена. Исследований, в которых бы проводилось изучение взаимосвязи перфузионных параметров за пределами острейшего периода инсульта с реабилитационным потенциалом острого периода заболевания, не обнаружено.

Альтернативой КТ-перфузии является бесконтрастная магнитно-резонансная (МР)-перфузия по методу меченных спинов (arterial spin labelling, ASL), которая позволяет оценить СМК. Практиче-

ское применение данного метода, а также научные исследования с его использованием, преимущественно ограничены острейшим периодом инсульта. Так, ценность метода в первые часы заболевания показана в отношении прогнозирования развития геморрагической трансформации [3], идентификации артериальной окклюзии [4], отбора пациентов на тромболитическую терапию при наличии противопоказаний к контрастированию [5]. Но в целом считается, что данный метод в острейшей фазе инсульта уступает контрастной МР-перфузии. При этом показано, что перфузия по методу меченных спинов позволяет получить дополнительную информацию на тканевом уровне о паренхиматозном резерве и может быть использована для определения цереброваскулярного резерва и гипоперфузионного синдрома [6]. На примере здоровых лиц показано, что перфузия головного мозга по данным ASL ассоциирована с микроструктурными изменениями белого вещества, и в пожилом возрасте гипоперфузия может ускорять разобщение анатомических связей [7, 8].

Дегенерация и разобщение белого вещества головного мозга является одним из проявлений так называемой церебральной болезни мелких сосудов (ЦБМС), представляющей собой сложный патоморфологический и нейровизуализационный феномен, в основе которого лежит поражение мелких сосудов головного мозга [9]. Основными проявлениями ЦБМС по данным МР-томографии (МРТ) служат острые лакунарные инфаркты, лакуны, гиперинтенсивность белого вещества (лейкоареоз), расширение

периваскулярных пространств (ПВП) и церебральные микрокровоизлияния (ЦМК) [10]. ЦБМС служит основной причиной сосудистых когнитивных нарушений, связана с постуральными, тазовыми расстройствами и депрессией, а также приводит к возраст-ассоциированной потере независимости [11]. Несмотря на высокую клиническую потребность, в литературе не существует унифицированной и валидизированной шкалы нейровизуализационной оценки проявлений ЦБМС [12], и роль гипоперфузии в ее развитии остается практически не изученной.

Цель исследования: изучить взаимосвязь между мозговой перфузией и выраженностью проявлений ЦБМС по данным МРТ в контексте реабилитационного потенциала острого периода ишемического инсульта (ИИ).

Материал и методы

Обследованы 50 пациентов с ИИ и 10 лиц без инсульта и когнитивных нарушений, сопоставимые по основным характеристикам. Критериями включения в исследование послужили острый период ИИ, верифицированного при помощи режима МРТ диффузно взвешенных изображений (ДВИ) (diffusion weighted images), возможность проведения стандартной МРТ головного мозга и наличие качественных изображений. В исследование не включались пациенты с последующим летальным исходом. Всем больным выполнялось клиническое, лабораторное и инструментальное обследование согласно действующим порядком и стандарту оказания медицинской помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК).

Оценка неврологического и функционального статуса проводилась с использованием следующих метрик: шкала инсульта национального института здоровья (NIHSS) при поступлении и выписке, Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-тест), индекс мобильности Ривермид (ИМР), модифицированная шкала Рэнкин (МШР) и тест оценки глотания Gugging Swallowing Screen (GUSS) (при выписке), тест функции руки Френчай.

Всем пациентам на 5-10-е сутки проводилось МРТ-исследование головного мозга на высокопольном МРТ GE Healthcare Brivo MR 355 со значением напряженности магнитного поля 1,5Т. Протокол исследования включал в себя следующие импульсные последовательности: T2, T1, FLAIR (Fluid attenuation inversion recovery); градиентную последовательность T2 Star Weighted ANgiography (SWAN); диффузионно-взвешенную последовательность (DWI) со значением b-фактора 0 с/мм² и 1000 с/мм². Полученные изображения при МРТ-исследовании обрабатывали на рабочей станции AW VolumShare 5 с использованием основных (Viewer, Reformat) и специализированных (Ready View) программных приложений. На основании DWI, полученных с использованием двух b-факторов, были построены карты измеряемого коэффициента диффузии (ADC) для количественной оценки величины диффузии в участке инфаркта. Кроме этого, с использованием последовательно-

стей T2, T1, FLAIR производилась оценка степени поражения белого вещества по шкале Fazekas, количественная оценка кистозных структур (лакун, расширенных периваскулярных пространств). Лакуны сосудистого происхождения определялись как круглые или овальные подкорково расположенные зоны размером от 3 до 15 мм, по сигнальным характеристикам идентичные цереброспинальной жидкости. Лейкоареоз идентифицировался как зоны гиперинтенсивности белого вещества головного мозга на T2-импульсных последовательностях без образования полостей. Под ПВП понимались пространства, следующие типичному ходу сосудов через серое или белое вещество головного мозга, по сигнальным характеристикам идентичные ликвору, диаметром не более 3 мм. ЦМК идентифицировались как маленькие (2–3 мм, максимально до 10 мм) области выпадения сигнала с «эффектом цветения» на последовательности градиентного эха SWAN [13]. Градация нейровизуализационных проявлений ЦБМС производилась следующим образом. За основу был взят принцип, использованный в работах J. Staals и соавт. [12]. Авторы предложили 4-балльную шкалу, где за наличие каждого из четырех маркеров дается по 1 баллу (1 и более лакуна, 1 и более ЦМК, лейкоареоз 2 или 3 степени, умеренные и выраженные ПВП в базальных ганглиях). В развитие данного принципа проведено дальнейшее ранжирование отдельных МР-маркеров: 0 лакун – 0 баллов, 1–4 лакуны – 1 балл, 5–10 лакун – 2 балла, более 10 лакун – 3 балла; 0–20 ПВП – 0 баллов, 21–50 ПВП – 1 балл, 51–100 ПВП – 2 балла, более 100 ПВП – 3 балла; Fazekas 0 – 0 баллов, Fazekas 1 – 1 балл, Fazekas 2 – 2 балла, Fazekas 3 – 3 балла; 0 ЦМК – 0 баллов, 1–4 ЦМК – 1 балл, 5–10 ЦМК – 2 балла, более 10 ЦМК – 3 балла. Таким образом, суммарная оценка выраженности ЦБМС по предложенной шкале составляла от 0 до 12 баллов.

При помощи перфузионно-взвешенной последовательности без болюсного введения контрастного препарата (ASL) количественно оценивалась СМК в бассейне средней мозговой артерии в 10 зонах мозга в соответствии со шкалой ASPECTS [14]. Данная 10-балльная шкала позволяет оценить наличие или отсутствие ишемических изменений в 10 зонах мозга, в том числе, в 6 регионах кровоснабжения средней мозговой артерии (M1–M6), хвостом ядра (С), островке (I), внутренней капсуле (IC) и чечевицеобразном ядре (L). В зонах M1–M6 оценка параметров мозгового кровотока проводилась отдельно в корковом и подкорковом веществе.

Статистическая обработка данных. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 8.0. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнялся с помощью критерия Манна-Уитни, по качественному признаку – с использованием критерия Хи-квадрат. При проведении корреляционного анализа применялся критерий Спирмана. В таблицах представлена медиана и межквартильный интервал.

Таблица 1.

Характеристика магнитно-резонансных маркеров церебральной болезни мелких сосудов

Маркер	На стороне очага*	На противоположной стороне**	Группа сравнения***	p
Лакуны	1 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–0)	*_*** 0,007 **_*** 0,026
ПВП	1,5 (1–2)	1,5 (1–2)	0,5 (0–1)	*_*** 0,012 **_*** 0,012
ЦМК	0 (0–1)	0 (0–0)	сн	сн
Лей	1,5 (1–2)	1 (1–2)	сн	сн
Общий балл	4 (3–5)	2 (1–3)		0,002

Примечание. ПВП – выраженность периваскулярных пространств; ЦМК – церебральные микрокровоизлияния; Лей – выраженность лейкоареоза; сн – различия статистически незначимы.

Результаты

Возраст обследованных пациентов варьировал от 21 до 86 лет и в среднем составил 66,2±12,3 лет. Среди включенных в анализ пациентов было 30 мужчин и 20 женщин. Тяжесть инсульта по NIHSS варьировала от 1 до 26 баллов и в среднем составила 5 (3–8) баллов. 12 пациентам из 50 (24%) была проведена внутривенная тромболитическая терапия. По итогам обследования у 9 пациентов (18%) диагностирован атеротромботический, у 11 больных (22%) – кардиоэмболический, у 8 пациентов (16%) – лакунарный и у 23 обследованных (46%) – инсульт неизвестной этиологии.

У обследованных пациентов зафиксировано большее

Table 1.
Characteristics of magnetic resonance markers of cerebral small vessel disease

Marker	On the side of the lesion *	On the opposite side **	Comparison group ***	p
Lacunes	1 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–0)	*_*** 0,007 **_*** 0,026
PVS	1,5 (1–2)	1,5 (1–2)	0,5 (0–1)	*_*** 0,012 **_*** 0,012
CMB	0 (0–1)	0 (0–0)		ns
WMH	1,5 (1–2)	1 (1–2)		ns
Total	4 (3–5)	2 (1–3)		0,002

Note. PVS – perivascular spaces; CMB – cerebral microbleeds; WMH – white matter hyperintensities; ns – not significant.

число лакун и ПВП по сравнению с группой здоровых лиц. В группе инсульта ЦМК выявлены у 11 пациентов из 50 (22%), при этом у 5 больных (10%) ЦМК зафиксированы как в коре, так и в базальных ганглиях или белом веществе и лишь у 3 пациентов из 50 (6%) наблюдались сугубо кортикальные ЦМК. Различий в количестве ЦМК и выраженности лейкоареоза не выявлено. Суммарный результат шкалы ЦБМС в группе инсульта двукратно превысил таковой в группе контроля (табл. 1).

Как представлено в табл. 2, пациенты с инсультом отличались от группы контроля более низкой СМК в белом веществе зоны М3 в пределах обоих полушарий, а также более низкой СМК в корковой части М6

Таблица 2.

Скорость мозгового кровотока в группе инсульта и контроля

Зона	Инсульт		Контроль***	p
	Ипси*	Контр**		
М3 кора	45,5 (36,1–59,5)	49 (43,1–57,4)	51,9 (46,7–60)	*_***0,034
М3 белое вещество	18,05 (15,4–22,9)	20,4 (15,4–24,2)	22,1 (19,5–28,5)	*_***0,0451 **_***0,027
М6 кора	41,35 (28,8–55,9)	49,45 (40,6–61,4)	55,35 (47–66,3)	*_***0,001 *_***0,049
Островок	48,3 (41,5–56,2)	50,5 (41,9–55,5)	53,45 (44,8–58,1)	*_***0,041

Примечание. Ипси – ипсилатеральное очагу полушарие; Контр – контрлатеральное очагу полушарие

Table 2.

Cerebral blood flow in the stroke and control group

Zone	Stroke		Control***	p
	Ipsi*	Contr**		
M3 cortex	45,5 (36,1–59,5)	49 (43,1–57,4)	51,9 (46,7–60)	*_***0,034
M3 white matter	18,05 (15,4–22,9)	20,4 (15,4–24,2)	22,1 (19,5–28,5)	*_***0,0451 **_***0,027
M6 cortex	41,35 (28,8–55,9)	49,45 (40,6–61,4)	55,35 (47–66,3)	*_***0,001 *_***0,049
Insula	48,3 (41,5–56,2)	50,5 (41,9–55,5)	53,45 (44,8–58,1)	*_***0,041

Note. Ipsi – on the side of the lesion; Contr – on the opposite side.

ипсилатерального полушария. На стороне инфаркта мозга отмечалась сниженная СМК по сравнению с контралатеральным полушарием в корковой части М3, М6 и островка.

Как следует из табл. 3, число лакун обратно ас-

социировано с СМК в зонах М2, М3 с обеих сторон, М6 на стороне очага и интактного островка. Причем, количество лакун в пределах контралатерального полушария связано с показателем перфузии во всех зонах по ASPECTS кроме внутренней капсулы

Таблица 3.

Результаты корреляционного анализа скорости мозгового кровотока по зонам в соответствии с ASPECTS и маркерами церебральной болезни мелких сосудов

		M1		M2		M3		M4		M5		M6		C		IC		L		I	
		ИП		КП		ИП		КП		ИП		КП		ИП		КП		ИП		КП	
		К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б
ЛК	Ип	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0
	Кп	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0
	с	0	0	0	0	0	-	0	-	-	0	-	0	0	0	0	0	0	-	0	0
ПВП	Ип	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0
	Кп	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0
	с	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0
ЛейП	Ип	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0
	Кп	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0
	с	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0
ЛейЗ	Ип	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0
	Кп	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0
	с	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0
Лей	Ип	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0
	Кп	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0
	с	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0
МК	Ип	-	-	-	-	0	0	-	0	-	0	-	0	-	-	-	-	-	-	0	-
	Кп	0	0	0	-	0	0	0	-	0	-	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0
	с	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	-
ШБМС		0	-	-	-	0	0	0	0	-	-	-	0	0	-	-	-	-	-	0	0

Примечание. Здесь и в табл. 4: Ип – ипсилатеральное полушарие; Кп – контралатеральное полушарие; с – суммарное количество элементов; К – СBF в коре; Б – СBF в белом веществе; ЛК – количество лакун; ПВП – выраженность периваскулярных пространств; ЛейП – лейкоареоз на уровне передних рогов боковых желудочков; ЛейЗ – лейкоареоз на уровне задних рогов боковых желудочков; Лей – общая выраженность лейкоареоза; МК – количество микрокровоизлияний; ШБМС – результат шкалы БМС; 0 – зависимость статистически незначима; «-» – значимая отрицательная корреляционная зависимость

Table 3.

The results of the correlation analysis of cerebral blood flow by zones in accordance with ASPECTS and markers of cerebral small vessel disease

		M1		M2		M3		M4		M5		M6		C		IC		L		I	
		i		c		i		c		i		c		i		c		i		c	
		cx	wm	cx	wm	cx	wm	cx	wm	cx	wm	cx	wm	cx	wm	cx	wm	cx	wm	cx	wm
LC	i	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0
	c	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0
	s	0	0	0	0	0	-	0	-	-	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0
PVS	i	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0
	c	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0
	s	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0
aWMH	i	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0
	c	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0
	s	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0
pWMH	i	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0
	c	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0
	s	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0
WMH	i	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0
	c	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0
	s	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0
CMB		0	-	-	-	0	0	0	0	-	-	-	0	0	-	-	-	-	-	0	-
SVDS		0	-	-	-	0	0	0	0	-	-	-	0	0	-	-	-	-	-	0	-

Note. Here and in tab. 4: i – on the side of the lesion; c – on the opposite side; s – sum of elements; cx – CBF in cortex; wm – CBF in white matter; LC – lacunes; PVS – perivascular spaces; aWMH – anterior white matter hyperintensities; pWMH – posterior white matter hyperintensities; WMH – total white matter hyperintensities; CMB – cerebral microbleeds; SVDS – small vessel disease score; 0 – correlation is statistically insignificant; «-» – significant negative correlation

и чечевицеобразного ядра. Количество ПВП в значительно меньшей степени сопряжено с СМК – в зонах островка, чечевицеобразного ядра, М3 противоположного полушария, М6 и внутренней капсулы на стороне очага. Разницы в паттерне корреляций в зависимости от латерализации ПВП не выявлено.

Выраженность лейкоареоза коррелировала с СВФ в зонах М1, М3, М4 и М6 противоположного полушария. Примечательно, что значительно более широкий пространственный спектр перфузионных корреляций (М1–М6, внутренняя капсула и островок) наблюдался для заднего, нежели переднего перивентрикулярного лейкоареоза. Число ЦМК ассоциировано с СМК в зонах М1–М3, М6, хвостатого ядра на противоположной стороне, М4 и островка с обеих сторон, М5 на стороне очага. Количество ЦМК на стороне инфаркта коррелировало с перфузией в пределах практически всех исследованных зон.

Среди всех маркеров наибольшее количество корреляций с СМК в области базальных ядер наблюдалось для ЦМК пораженного полушария. При этом парадоксально, что число ЦМК контралатерального полушария, выраженность лейкоареоза (особенно, переднего) вовсе не были сопряжены с перфузией данных зон. Для лакун и ПВП наблюдалось среднее число корреляций с перфузией глубоких зон. С перфузией М1–М3 (периганглионарных) и М4–М6 (супраганглионарных) зон в наибольшей степени связано число лакун интактного полушария, тогда как общее число лакун больше ассоциировано с перфузией М1–М3. Представленность остальных маркеров примерно в равной степени сопряжена с кровотоком в пери- и супраганглионарных областях.

Общий балл ШБМС ассоциирован с СМК зон М1, М3, М5, М6 и островка с обеих сторон, М4 контралатерального полушария, а также М5 на стороне очага. При этом, наиболее стойкие корреляции зафиксированы для зон М3 и М6 (рис. 1, см. 3-ю полосу обложки).

Дальнейший анализ показал, что СМК не связана с возрастом пациентов. Наблюдался ряд корреляций

СМК с выраженностью стенозов внутренних сонных артерий и системной перфузией. СМК в кортикальной части М5 интактного полушария ассоциирована с процентом стеноза на стороне инфаркта ($r=0,31$; $p=0,036$). Перфузия внутренней капсулы с обеих сторон связана со стенозом ипсилатеральной артерии ($r=0,31$; $p=0,046$; $r=0,34$; $p=0,029$). Фракция выброса сердца коррелировала с СМК в белом веществе М2, М3 и М4 зон интактного полушария ($r=0,35$; $p=0,019$; $r=0,33$; $p=0,029$; $r=0,37$; $p=0,012$). Множественные обратные корреляции наблюдались между мозговым кровотоком и систолическим артериальным давлением при поступлении в стационар: в зонах М1, М3, М4, М5, М6, островка с обеих сторон, головки хвостатого ядра и чечевицеобразного ядра интактного полушария ($p=0,023$; $p=0,014$; $p=0,018$; $p=0,042$; $p=0,036$). Важно отметить, что величина систолического артериального давления не связана с выраженностью маркеров ЦБМС, в том числе с количеством ЦМК.

Как следует из табл. 4, выраженность неврологического дефицита при поступлении в стационар ассоциирована только лишь с СМК в зоне М6 на стороне очага, тогда как результат шкалы NIHSS при завершении первого этапа лечения и реабилитации сопряжен с перфузией всех зон интереса в пределах обоих полушарий. Схожий спектр корреляций наблюдался для мобильности пациентов согласно индексу Ривермид. Когнитивный статус пациентов при выписке связан с СМК зон М1 и М3 с обеих сторон, а также М4 и М6 контралатерального полушария. Функция кисти ассоциирована с перфузией в зонах М2 и М6 с обеих сторон, М3 и М4 интактного полушария, М5 на стороне очага, а также ипсилатерального островка. Выраженность дисфагии коррелировала с перфузией М1 и М5 на стороне очага, М3, М6 и островка противоположного полушария. Примечательно, что с функцией глотания был связан кровоток именно в коре обозначенных зон (за исключением М3). Результат МШР при завершении первого

Таблица 4.

Результаты корреляционного анализа скорости мозгового кровотока по зонам в соответствии с ASPECTS и клиническими данными

	M1				M2				M3				M4				M5				M6				C		IC		L		I	
	ИП		КП		ИП		КП		ИП		КП		ИП		КП		Ип		Кп		Ип		Кп		Ип	Кп	Ип	Кп	Ип	Кп		
	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К	Б										
NIHSSП	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
NIHSSВ	0	-	0	0	-	-	-	-	-	0	-	-	0	0	-	-	-	-	0	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	0	-	
ИМР	0	+	0	0		+	0	0	+	0	+	+	0	0	+	+	0	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	
МШР	0	-	0	0	-	-	0	-	-	0	-	0	0	0	-	-	-	0	0	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	0	
МоСА	0	+	0	+	0	0	0	0	+	0	+	+	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	
Ф	0	0	0	0	+	+	0	+	0	0	+	0	0	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	0	0	0	+	0	
GUSS	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	+	

Примечание. NIHSSп – результат шкалы инсульта Национального института здоровья при поступлении в стационар; NIHSSв – результат шкалы инсульта Национального института здоровья при выписке из стационара; Ф – результат теста Френчай.

Table 4.

The results of the correlation analysis of cerebral blood flow by zones in accordance with ASPECTS and clinical data

	M1				M2				M3				M4				M5				M6				C		IC		L		I	
	i		c		i		c		i		c		i		c		i		c		i		c		i	c	i	c	i	c		
	cx	wm	cx	wm	cx	wm	cx	wm	cx	wm	cx	wm	cx	wm	cx	wm	cx	wm	cx	wm	cx	wm										
NIHSS _П	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
NIHSS _B	0	-	0	0	-	-	-	-	-	0	-	-	0	0	-	-	-	-	0	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	0	-	
RMI	0	+	0	0		+	0	0	+	0	+	+	0	0	+	+	0	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	
mRS	0	-	0	0	-	-	0	-	-	0	-	0	0	0	-	-	-	0	0	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	0	
MoCA	0	+	0	+	0	0	0	0	+	0	+	+	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
F	0	0	0	0	+	+	0	+	0	0	+	0	0	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	0	0	0	0	+	
GUSS	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	+	

Note. NIHSS_a – National Institutes of Health Stroke Scale on admission; NIHSS_d – National Institutes of Health Stroke Scale on discharge; Φ – Frenchay Arm Test

этапа реабилитации сопряжен с СМК М1, М5, скорлупы, чечевицеобразного ядра, внутренней капсулы и островка на стороне инфаркта, М5 на противоположной стороне, М2, М3, М6 с обеих сторон (рис. 2, см. 3-ю полосу обложки).

Обсуждение

В исследовании изучена взаимосвязь между мозговой перфузией и выраженностью проявлений церебральной болезни мелких сосудов по данным МРТ в контексте реабилитационного потенциала острого периода ИИ. По сравнению с контрольной группой пациенты в остром периоде заболевания характеризовались более высоким числом лакун и ПВП, но не отличались количеством ЦМК и выраженностью лейкоареоза. Анализ суммарного бремени ЦБМС по разработанной шкале показал двукратно большую представленность маркеров заболевания в остром периоде по сравнению со здоровыми лицами. При исследовании мозгового кровотока выявлено снижение показателя СМК в зоне М3 бассейна СМА с обеих сторон и зоне М6 на стороне очага. Более высокий кровоток в данных зонах, а также зоне островка, наблюдался на стороне настоящего инфаркта в сравнении с противоположным полушарием. Следует отметить, что зоны М3 и М6 относятся к задней части бассейна СМА.

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие обратных взаимосвязей между выраженностью маркеров ЦБМС и мозговой перфузией. Наибольшее число корреляций отмечалось для ЦМК на стороне инфаркта, лакун «интактного» полушария, а также заднего лейкоареоза. Число ЦМК на стороне инфаркта ассоциировано с СBF в области базальных ядер, тогда как ЦМК «интактного» полушария не связаны с ганглионарной перфузией. Перфузия периганглионарных зон сопряжена с общим числом лакун. Полученные данные согласуются с результатами L. Guo и соавт. [15], показавшим, что у пациен-

тов с хроническими лакунами в раннем восстановительном периоде инсульта СМК в белом веществе, наружной и внутренней капсуле ниже по сравнению с соответствующими областями у здоровых лиц. При этом кровоток в смежных с лакунами областях не отличался от контрольных значений. В недавнем мета-анализе исследований с применением различных методик оценки мозгового кровотока, в том числе ASL-перфузии, показано, что сниженный мозговой кровоток характерен для пациентов с более выраженной гиперинтенсивностью белого вещества [16].

Зафиксированы множественные корреляции между общим баллом ШБМС и церебральной перфузией практически во всех исследованных зонах, преимущественно, в задних отделах бассейна СМА. Важно отметить, что корреляции наблюдались с перфузионными показателями обоих полушарий. В свете полученных данных можно предположить, что церебральная гипоперфузия служит одной из причин прогрессирования ЦБМС. Данные вывод согласуются с результатом исследования N. Promjunyagul и соавт., согласно которому, вокруг зоны лейкоареоза существует зона снижения СМК (пенумбра), наличие которой ассоциировано с экспансией гиперинтенсивности у пожилых лиц [17]. Показано, что СМК в коре головного мозга по данным ASL-перфузии ассоциирована с интегративностью подкоркового белого вещества разных отделов мозга у здоровых лиц в возрасте от 23 до 88 лет [7].

Полученные данные дополнительно подтверждают, что патологические изменения, связанные со спорадической неамилоидной микроангиопатией, нарушают ауторегуляцию мозгового кровообращения и снижают максимальную перфузию [18]. Роль хронической гипоперфузии белого вещества вследствие сужения просвета сосудов доказана в отношении формирования лейкоареоза и заключается, помимо прочего, в дегенерации миелинизированных волокон в результате неполного селективного

некроза олигодендроцитов. В противоположность данному механизму, формирование острых лакунарных инфарктов, трансформирующихся далее в лакуны, объясняется острой окклюзией перфоранта и паннекротом [9]. В настоящем исследовании не подтверждена значимая роль прецеребрального кровотока в измерении перфузионного статуса в остром периоде инсульта, особенно, в пределах пораженной гемисферы: корреляций СМК с выраженностью атеросклероза сонных артерий практически не наблюдалось, ассоциации с сердечным выбросом обнаружены только для зон М2–М4 «интактного» полушария. При этом атеросклероз крупных артерий рассматривается в качестве фактора, который посредством повреждения гематоэнцефалического барьера способствует прогрессированию ЦБМС [19]. Взаимосвязь ишемических маркеров ЦБМС с атеросклерозом и системной гипоперфузией является более очевидной, что показано в ряде исследований [10], в том числе, собственных [20].

Особый интерес представляет выявленная ассоциация между гипоперфузией и количеством ЦМК. Частота выявления ЦМК в настоящем исследовании составила 22% (11/50 пациентов), что оказалось статистически неотличимо от данных здоровых лиц. Тем не менее, в более крупных исследованиях показано, что частота встречаемости ЦМК при ИИ выше, чем в популяции и достигает 35–71% [21]. При этом выявленная в исследовании частота ЦМК значительно выше их встречаемости в северно-американской популяции – 5% по данным обследования когорты The Northern Manhattan Study (NOMAS) [22]. У большинства пациентов согласно локализации ЦМК явились проявлением спорадической не амилоидной микроангиопатии, в основе которой лежит поражение мелких сосудов, связанное с воздействием сосудистых факторов риска, в первую очередь, артериальной гипертензии [18]. При данном варианте ЦБМС развитие ЦМК связано с формированием микроаневризмов [9]. С артериальной гипертензией в наибольшей степени ассоциированы глубокие ЦМК [23]. Ведущая роль артериальной гипертензии, как фактора, определяющего перфузионный статус вне острейшего периода ИИ продемонстрирована в настоящем исследовании: высокий уровень систолического артериального давления при поступлении в стационар негативно связан с перфузией большинства исследованных зон мозга. Полученные результаты подтверждают позицию, согласно которой ЦМК чаще наблюдаются у пациентов с ишемическим некардиоэмболическим инсультом, глубокими или лакунарными инфарктами и атеросклерозом [23]. При этом нами не получено данных, свидетельствующих о наличии непосредственной связи между величиной систолического артериального давления при поступлении в стационар и числом ЦМК, а также выраженностью других маркеров ЦБМС. Таким образом, церебральная гипоперфузия является независимым фактором патогенеза ЦБМС, в том числе, ЦМК. Известно, что СМК по данным ASL у лиц среднего возраста с сердечно-сосудистыми факторами риска

коррелирует с параметрами кардиометаболической дисрегуляции и может служить биомаркером сердечно-сосудистого риска [16, 24]. Кроме того, существует противоположная точка зрения, в соответствии с которой старение и лейкоареоз сопровождаются корковой атрофией и снижением нейрональной активности, что приводит к уменьшению потребности в его перфузии [16].

В исследовании впервые продемонстрированы ассоциации СМК в остром периоде инсульта с индикаторами клинического и функционального исхода заболевания. Практически не связанная с исходной тяжестью инсульта по NIHSS, низкая СМК всех исследованных зон обоих полушарий явилась негативным предиктором выраженности неврологического дефицита при завершении первого этапа лечения и реабилитации. Схожий спектр корреляций наблюдался для мобильности пациентов. Когнитивный статус пациентов ассоциирован с перфузией передней и задней периганглионарных зон СМА с обеих сторон. Также обращает на себя внимание наличие корреляций когнитивного статуса с перфузией передней и задней супраганглионарных зон «интактного» полушария. Полученные данные согласуются с результатами наших исследований, продемонстрировавших, что паттерн когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта ассоциирован с фракционной анизотропией «интактного» нижнего фронто-окципитального и цингулярного пучков [27]. Важно отметить, что величина СМК по ASL-перфузии строго ассоциирована с нейрональной активностью [26]. Ранними исследования с применением позитронно-эмиссионной томографии доказано, что мозговой кровоток и метаболизм взаимосвязаны, в частности, у пациентов с вегетативным состоянием [27]. Поэтому ассоциации мозгового кровотока с когнитивным статусом могут быть объяснены, в том числе, уровнем нейрональной активности отмеченных в исследовании зон головного мозга и отражать реорганизацию познавательной сферы в остром периоде заболевания.

Примечательно, что функция кисти, строго детерминированная анатомической целостностью двигательной коры и кортикоспинального тракта вовлеченного полушария, ассоциирована с перфузией множества зон обеих гемисфер. Данный факт указывает на зависимость латерализованных функций, помимо прочего, от общей церебральной перфузии. Известно, что стойкий перфузионный дисбаланс в кортикальной сенсомоторной сети, измеряемый в покое в восстановительном периоде инсульта при помощи ASL, связан с плохим восстановлением функции руки после инсульта [28], поэтому выявленные клинические ассоциации возможно интерпретировать не только в контексте гипоперфузии на фоне структурного повреждения головного мозга (острого или хронического), но и в свете адаптивных перфузионных изменений стратегических зон мозга, обеспечивающих восстановление функции в условиях ранней реабилитации.

Также выявлена зависимость выраженности дис-

фагии от состояния кровотока в коре некоторых пери- и супраганглионарных зон обоих полушарий. Полученные данные свидетельствуют о высокой значимости полушарной перфузии для осуществления функции глотания в остром периоде ИИ и соотносятся с результатами исследований последнего времени, продемонстрировавших широкое кортикальное представительство функции глотания: теменно-височные области, пре- и постцентральная извилина, оперкулярная область, супрамаргинальная извилина и подлежащее белое вещество, а также лимбические структуры правого полушария и сенсорные зоны левого полушария [29, 30].

Наконец, проведенное исследование продемонстрировало, что результат Модифицированной шкалы Рэнкин при завершении лечения негативно ассоциирован с гипоперфузией большинства исследованных зон в пределах обоих полушарий. При этом указанные корреляции не зависят от возраста пациентов. Таким образом, общий неврологический статус, функция кисти, глотание, мобильность, когнитивные способности и степень инвалидизации в остром периоде ишемического инсульта четко ассоциированы с перфузией обоих полушарий головного мозга. Ранее нами показано, что результат шкалы ЦБМС является значимым индикатором неврологического, когнитивного и функционального статуса на момент завершения первого этапа лечения. Наибольший негативный вклад ЦБМС в тяжесть инсульта отмечается у женщин, пациентов молодого и среднего возраста, больных сахарным диабетом, пациентов с некардиоэмболическим инсультом, малым размером очага и утолщением комплекса интима-медиа [20].

В целом, на основании проведенного исследования можно заключить, что глобальный перфузионный статус ассоциирован с выраженностью ЦБМС и реабилитационным потенциалом в остром периоде ИИ.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bivard A., Krishnamurthy V., Stanwell P., Levi C., Spratt N.J., Davis S., et al. Arterial spin labeling versus bolus-tracking perfusion in hyperacute stroke. *Stroke*. 2014; 45: 127–133. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003218
2. Roldan-Valadez E., Lopez-Mejia M. Current concepts on magnetic resonance imaging perfusion-diffusion assessment in acute ischemic stroke: a review & an update for the clinicians. *Indian J Med Res* 140, December 2014, pp 717-728
3. Yu S., Liebeskind D.S., Dua S. et al. Postischemic hyperperfusion on arterial spin labeled perfusion MRI is linked to hemorrhagic transformation in stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015; 35: 630–637. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* (2015) 35, 630–637. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.238
4. Majer M., Mejdoubi M., Schertz M., Colombani S., Arrigo A. Raw arterial spin labeling data can help identify arterial occlusion in acute ischemic stroke. *Stroke J Cereb Circ*. 2015;46(6): e141–e144. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.008496.
5. Bokkers R.P., Hernandez D.A., Merino J.G., et al. National Institutes of Health Stroke Natural History Investigators. Whole-brain arterial spin labeling perfusion MRI in patients with acute stroke. *Stroke*. 2012; 43:1290–1294. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.589234.
6. Grade M., Hernandez Tamames J. A., Pizzini F. B., Achten E., Go-lay X., Smits M. A neuroradiologist's guide to arterial spin labeling MRI in clinical practice. *Neuroradiology*. 2015; 57:1181–1202. DOI: 10.1007/s00234-015-1571-z
7. Chen J.J., Rosas H.D., Salat D.H. The Relationship between Cortical Blood Flow and Sub-Cortical White-Matter Health across the Adult Age Span. *PLOS ONE*. 2013; 8(2):e56733. DOI: 10.1371/journal.pone.0056733.
8. Giezendanner S., Fisler M.S., Soravia L.M., Andreotti J., Walther S., Wiest R., et al. Microstructure and Cerebral Blood Flow within White Matter of the Human Brain: A TBSS Analysis. *PLOS ONE* 2016; 11(3): e0150657. DOI: 10.1371/journal.pone.0150657.
9. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9(7):689-701. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
10. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*. 2013;12(5):483-97. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
11. The LADIS Study Group, Poggesi A., Pantoni L., Inzitari D., Fazekas F., Ferro J., O'Brien J., Hennerici M., Scheltens P., Erkinjuntti T., Visser M., Langhorne P., Chabriot H., Waldemar G., Wallin A., Wahlund A. 2001-2011: A Decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: What Have We Learned about White Matter Changes and Small-Vessel Disease? *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(6):577-588. DOI: 10.1159/000334498.
12. Staals J., Makin S.D., Doubal F.N., Dennis M.S., Wardlaw J.M. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology*. 2014 Sep 30;83(14):1228-34. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000837.
13. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J., et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822-38. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
14. Barber P.A., Demchuk A.M., Zhang J., et al. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet*. 2000; 355: 1670–1674. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02237-6.
15. Guo L., Zhang Q., Ding L., Liu K., Ding K., Jiang C., Liu C., Li K., Cui L. Pseudo-continuous arterial spin labeling quantifies cerebral blood flow in patients with acute ischemic stroke and chronic lacunar stroke. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014 Oct;125:229-236. DOI: 10.1016/j.clineuro.
16. Shi Y., Thrippleton M.J., Makin S.D., Marshall I., Geerlings M.I., de Craen A.J., van Buchem M.A., Wardlaw J.M. Cerebral blood flow in small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2016; 36(10):1653-1667. DOI: 10.1177/0271678X16662891.
17. Promjunyakul N., Lahna D., Kaye J.A., Dodge H.H., Erten-Lyons D., Rooney W.D., Silbert L.C. Characterizing the white matter hyperintensity penumbra with cerebral blood flow measures. *Neuroimage Clin*. 2015; 8: 224–229. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.04.012.
18. Charidimou A., Pantoni L., Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *International Journal of Stroke*. 11. 6-18. DOI: 10.1177/1747493015607485.
19. Ihara M., Yamamoto Y. Emerging Evidence for Pathogenesis of Sporadic Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*. 2016 Feb;47(2):554-60. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009627.
20. Кулеш А.А., Кайлева Н.А., Горст Н.Х., Шестаков В.В. Связь между интегральной оценкой магнитно-резонансных маркеров церебральной болезни мелких сосудов, клиническим и функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*.

- 2018; 10 (1). DOI: 10.14412/2074-2711-2018-1-24-31. [Kulesh A.A., Kaileva N.A., Gorst N.Kh., Shestakov V.V. A relationship between the integrated assessment of magnetic resonance imaging markers for cerebral small vessel disease and the clinical and functional status in the acute period of ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(1):24–31]. (In Russian)
21. Kim B.J., Lee S.H. Cerebral microbleeds: their associated factors, radiologic findings, and clinical implications. *Stroke*. 2013 Sep; 15(3):153–163. DOI: 10.5853/jos.2013.15.3.153.
22. Caunca M.R., Del Brutto V., Gardener H., Shah N., Dequatre-Ponchelle N., Cheung Y.K., Elkind M.S., Brown T.R., Cordonnier C., Sacco R.L., Wright C.B. Cerebral Microbleeds, Vascular Risk Factors, and Magnetic Resonance Imaging Markers: The Northern Manhattan Study. *J Am Heart Assoc*. 2016 Sep 16; 5(9). DOI: 10.1161/JAHA.116.003477.
23. Yates P.A., Villemagne V.L., Ellis K.A., Desmond P.M., Masters C.L., Rowe C.C. Cerebral microbleeds: a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations. *Front Neurol*. 2014 Jan 6;4:205. DOI: 10.3389/fneur.2013.00205.
24. Shen Y., Zhao B., Yan L., Jann K., Wang G., Wang J., Wang B., Pfeuffer J., Qian T., Wang D.J. Cerebral Hemodynamic and White Matter Changes of Type 2 Diabetes Revealed by Multi-TI Arterial Spin Labeling and Double Inversion Recovery Sequence. *Front Neurol*. 2017 Dec 22;8:717. DOI: 10.3389/fneur.2017.00717.
25. Kulesh A., Drobakha V., Kuklina E., Nekrasova I., Shestakov V. Cytokine Response, Tract-Specific Fractional Anisotropy, and Brain Morphometry in Post-Stroke Cognitive Impairment. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Jul; 27(7):1752–1759. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.004.
26. Buxton R.B., Frank L.R. A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17(1):64–72. DOI: 10.1097/00004647-199701000-00009.
27. Levy D.E., Sidtis J.J., Rottenberg D.A., Jarden J.O., Strother S.C., Dhawan V., et al. Differences in cerebral blood flow and glucose utilization in vegetative versus locked-in patients. *Ann Neurol* 1987; 22(6):673–82. DOI: 10.1002/ana.410220602.
28. Wiest R., Abela E., Missimer J., Schroth G., Hess C.W., Sturzenegger M., Wang D.J., Weder B., Federspiel A. Interhemispheric Cerebral Blood Flow Balance during Recovery of Motor Hand Function after Ischemic Stroke — A Longitudinal MRI Study Using Arterial Spin Labeling Perfusion. *PLoS One*. 2014 Sep 5;9(9):e106327. DOI: 10.1371/journal.pone.0106327.
29. Suntrup S., Kemmling A., Warnecke T., Hamacher C., Oelenberg S., Niederstadt T., Heindel W., Wiendl H., Dziewas R. The impact of lesion location on dysphagia incidence, pattern and complications in acute stroke. Part 1: dysphagia incidence, severity and aspiration. *Eur J Neurol*. 2015 May; 22(5):832–8. DOI: 10.1111/ene.12670.
30. Suntrup-Krueger S., Kemmling A., Warnecke T., Hamacher C., Oelenberg S., Niederstadt T., Heindel W., Wiendl H., Dziewas R.. The impact of lesion location on dysphagia incidence, pattern and complications in acute stroke. Part 2: Oropharyngeal residue, swallow and cough response, and pneumonia. *Eur J Neurol*. 2017 Jun; 24(6):867–874. DOI: 10.1111/ene.13307.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018
УДК 616.62

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

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА, КОМОРБИДНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ И ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА ЛЁГКОЕ КОГНИТИВНОЕ СНИЖЕНИЕ В СРЕДНЕМ, ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация;

²Научно-исследовательский отдел неврологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

Лёгкое когнитивное снижение (ЛКС) характеризуется жалобами пациентов на ухудшение памяти и/или других когнитивных функций, не затрудняющие обычную профессиональную и социальную деятельность. Клиническое нейропсихологическое исследование выявляет изменения, не достигающие степени умеренного когнитивного расстройства. ЛКС, как и субъективное когнитивное снижение, может быть предиктором развития более тяжелых когнитивных нарушений вплоть до развития деменции.

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

Материал и методы исследования. Проанализированы результаты обследования 320 пациентов (234 женщины, 86 мужчин) в возрастных группах 45–59 лет, 60–74 лет и 75–89 лет в сравнении с показателями 104 здоровых испытуемых с теми же возрастными характеристиками. Исследование включало клиническое обследование и применение набора шкал и опросников, оценивающих когнитивные функции и эмоциональный статус.

Результаты. Наиболее значимыми устойчивыми различиями здоровых испытуемых и пациентов с ЛКС разных возрастных групп было ухудшение показателей памяти, управляющих функций и снижение значения краткой шкалы оценки психического статуса и батареи лобной дисфункции. Обнаружены различия в возрастной динамике когнитивного статуса пациентов с ЛКС и здоровых лиц. Сравнение показателей пациентов с легкими и умеренными тревожно-депрессивными расстройствами с пациентами аналогичных возрастных групп без эмоционально-аффективных расстройств значимых различий не обнаружило. Выявлено влияние сопутствующих сердечно-сосудистых факторов риска на показатели лобных управляющих функций.

Заключение. Полученные данные подтверждают правомерность выделения ЛКС среди доумеренных когнитивных расстройств, показывают особенности возрастной динамики когнитивного статуса, отсутствие его связи с эмоциональными расстройствами.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, легкое когнитивное снижение, недементные когнитивные расстройства

Для цитирования: 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 возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на легкое когнитивное снижение в среднем, пожилом и старческом возрасте. *Неврологический журнал* 2018; 23 (6): 309–315 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315>.

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.¹, Grishina D.A.¹, Lokshina A.B.¹, Mkhitaryan E.A.²,
Posokhov S.I.², Savushkina I.Yu.¹

THE INFLUENCE OF AGE, COMORBIDE CARDIOVASCULAR AND EMOTIONAL FACTORS ON SUBTLE COGNITIVE DECLINE IN AVERAGE, ELDERLY AND OLD AGE

¹The Department of diseases of nervous system and neurosurgery. I.M. Sechenov First Moscow Medical State University, Trubetskaya, 8/2, Moscow, 119991, Russia

²Research Department of Neurology of Technological Park of Biomedicine. I.M. Sechenov First Moscow Medical State University, Trubetskaya, 8/2, Moscow, 119991, Russia

Subtle cognitive decline (SCD) is characterized by patients' complaints about their memory and other cognitive functions that do not make difficult professional or social activity. Clinical neuropsychological research reveals some changes, which does not fit definition of mild cognitive impairment. SCD as well as subjective cognitive degradation can predict more severe cognitive disorder, including dementia.

The primary aim of the research was to analyze neuropsychological features of middle-aged and elder patients who suffer from SCD. Patient groups were based on age, cardiovascular risk factor and the state of emotional condition.

Material and methods. We analyzed the data of 320 patients, including 234 women and 86 men of 45–59, 60–74, 75–89 age groups. These results were compared to 104 healthy subjects of the same age groups. The research included clinical and neuropsychological evaluation of cognitive functions and emotional status.

Results. The most significant differences between healthy subjects and the ones with SCD of various age groups were memory scores and executive functions as well as decline in Mini mental state examination and Frontal Assessment Battery. The dif-

ferences in age connected cognitive status of patients with SCD and healthy ones were found. The comparison of patients with mild and subtle anxiety disorders with patients without emotional disorder of the same age has not revealed any significant differences. It was found that cardiovascular risk factors influence frontal managing functions.

Conclusion. *The collected data confirm SCD specification among premild cognitive functions and decline show the peculiarities of age connected cognitive status as well as absence of negative connection between emotional disorder.*

Key words: *cognitive disorder, subtle 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, comorbide cardiovascular and emotional factors on subtle cognitive decline in average, elderly and old age. *Nevrologicheskiy Zhurnal (Neurological Journal)* 2018; 23 (6): 309–315 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315>.

For correspondence: *Nadezhda 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. Supported by the «Russian Academic Excellence Project 5-100».

Received 05.11.18

Accepted 15.11.18

В последние годы наблюдается возрастающий интерес к недементным когнитивным расстройствам. Это обусловлено отсутствием значимого, устойчивого эффекта имеющихся средств воздействия при ведении больных с деменцией и наиболее распространенным состоянием – болезнью Альцгеймера. Наиболее ранняя диагностика когнитивного снижения на додементной стадии предполагает возможность вторичной профилактики когнитивных расстройств. Среди недементных когнитивных нарушений выделяют умеренное когнитивное расстройство (УКР) (англ. *mild cognitive impairments*) и так называемое предумеренное когнитивное снижение (англ. *pre mild cognitive decline*). В большинстве работ предумеренное когнитивное снижение ассоциируется с субъективным когнитивным снижением (СКС) (англ. *subjective cognitive decline*), критериями которого принято обозначать наличие жалоб на нарушение памяти и/или других когнитивных функций при отсутствии значимых отклонений при нейропсихологическом исследовании. Критерием разделения УКР и СКС предлагается считать снижение показателей нейропсихологических тестов в более чем на 1,5 сигмы по сравнению с нормальными возрастными, гендерными, образовательными характеристиками [1, 2]. Вместе с этим в ряде работ выделяются группы пациентов с предумеренным когнитивным снижением, в которых клинически значимое снижение показателей нейропсихологического исследования не достигает уровня УКР. Это состояние обозначается как легкое когнитивное снижение (ЛКС) (англ. *subtle cognitive decline*). На основании исследований, ранее проведенных в нашей клинике, мы также полагаем целесообразным выделить ЛКС внутри предумеренного когнитивного снижения [3]. Нами были предложены следующие критерии ЛКС [4]:

- снижение когнитивных способностей по сравнению со средним возрастным и образовательным уровнем, которое может иметь отражение в жалобах пациента или не осознаваться субъективно;
- отсутствие изменений интегральных показателей когнитивных функций по данным общих скрининговых шкал, например, краткой шкалы оценки психического статуса;

- отсутствие каких-либо объективных нарушений или трудностей повседневного функционирования.
- При расширенном нейропсихологическом исследовании выявляются легкие изменения по ряду тестов, не выходящие за пределы различий больше чем на 1,5 σ от нормальных показателей.

В нашей предыдущей публикации [5] мы показали, что предумеренное когнитивное расстройство следует разделять на субъективное когнитивное снижение, при котором при наличии жалоб пациентов на ухудшение памяти или других когнитивных функций нейропсихологическое исследование не выявляет отклонений от среднестатистической нормы, и легкое когнитивное снижение, характеризующееся небольшим (менее 1–1,5 σ) снижением нескольких показателей при расширенном нейропсихологическом исследовании. Больные могут высказывать жалобы на повышенную забывчивость, снижение концентрации внимания, повышенную утомляемость при умственной работе, иногда – трудности подбора нужного слова в разговоре. Указанные жалобы представляют собой весьма актуальную для пациента проблему, которая служит поводом для обращения к врачу. Пациенты при этом полностью сохраняют независимость в повседневной жизни.

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

Материал и методы исследования

Проанализированы результаты обследования 320 пациентов (234 женщин и 86 мужчин) в возрасте 44–89 лет (средний возраст $66,9 \pm 8,8$ года), обратившихся с жалобами на нарушения памяти, удовлетворяющих критериям ЛКС. Показатели пациентов сравнивались с показателями 104 здоровых людей (33 мужчин и 71 женщины, средний возраст $64,23 \pm 8,14$ года), не предъявлявших жалоб при активном расспросе на нарушение памяти или других когнитивных функций. Обследование проводилось независимо шестью специалистами по общему

протоколу. У 72% пациентов было высшее образование, остальные имели среднее и неоконченное высшее образование. Всем пациентам и здоровым лицам проводились нейропсихологическое исследование с использованием количественных нейропсихологических шкал [6]: краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), батарея тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД), тест на память «12 слов», тест на называние литеральных и категориальных ассоциаций, тест на зрительную память Бентона, тест последовательного соединения цифр и букв (Trial making test, TMT части А и В) 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 ЛКС 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 с ЛКС были разделены на 3 возрастные группы – среднего, пожилого и старческого возраста. В I группу – от 44 до 59 лет – включен 71 человек (средний возраст $54,3 \pm 3,9$ года), во II группу – от 60 до 74 лет (средний возраст $67,5 \pm 3,9$ года) – вошло 180 человек, III группу – от 75 до 89 лет составили 69 человек (средний возраст $78,2 \pm 3,0$ года). По уровню образования, гендерной принадлежности отдельные возрастные группы пациентов и здоровых лиц не различались. Сравнение результатов нейропсихологического исследования пациентов и здоровых лиц разных возрастных групп показало, что пациенты среднего возраста достоверно лучше справлялись с большей частью заданий по сравнению с пациентами пожилого возраста и старческого возраста, тогда как в контрольной группе влияние возрастного фактора касалось только 4 показателей - категориальных ассоциаций, ТМТ части А, БТЛД и непосредственного воспроизведения 12 слов (табл. 1).

При сравнении трех возрастных групп пациентов с ЛКС и здоровых испытуемых обнаружено, что пациенты с ЛКС достоверно хуже справляются с нейропсихологическими тестами (см. табл. 1). При этом наблюдаются значимые различия, касающиеся возрастной динамики когнитивного статуса здоровых людей и пациентов с ЛКС.

У здоровых испытуемых корреляционный анализ нейропсихологических показателей с возрастным показателем статистически достоверные умеренные отрицательные корреляции с общим баллом БТЛД ($r = -0,339, p \leq 0,001$), тестом на память «12 слов» как при непосредственном, так и отсроченном воспроизведении ($r = -0,532, p \leq 0,0001$ и $r = -0,351, p \leq 0,001$), тестом повторения цифр в прямом и обратном порядке ($r = -0,490, p \leq 0,039$ и $r = -0,479, p \leq 0,044$), положительная корреляция с ТМТ частью «В» ($r = 0,407, p \leq 0,007$). У пациентов с ЛКС корреляции выше 0,3 не обнаружены.

Было проведено сравнение нейропсихологических показателей пациентов в зависимости от наличия сердечно-сосудистых факторов риска (наличие в анамнезе инфаркта миокарда, артериальной гипертензии, других сердечно-сосудистых заболеваний). Для исключения влияния возрастного фактора проведено сравнение сходных по возрасту групп: 134 пациента с сердечно-сосудистыми факторами риска (средний возраст $63,69 \pm 6,93$ года) и 91 пациент без них (средний возраст $62,29 \pm 8,14$ года). По полу и уровню образования группы достоверно не различались. По данным нейропсихологического исследования пациенты без сердечно-сосудистых факторов риска достоверно лучше ($p \leq 0,007$) выполняли тест на называние литеральных ассоциаций ($12,98 \pm 3,7$ и $11,59 \pm 3,5$ соответственно), набрали более высокий балл по БТЛД ($16,8 \pm 1,00$ и $16,5 \pm 0,95$ соответственно, $p < 0,03$), лучше справились с тестом символично-цифрового кодирования ($41,8 \pm 7,2$ и $36,5 \pm 7,9$ соответственно, $p \leq 0,05$), по остальным показателям группы не различались.

На основании клинической оценки эмоционального состояния пациентов с ЛКС были выделены группа с лёгкими и умеренными тревожно-депрессивными расстройствами и группа без эмоциональных расстройств (ЭР). Группа с ЭР включала 99 человек, среди пациентов были 81 женщина (81,8%) и 18 мужчин (18,2%), средний возраст группы составил $62,2 \pm 8,3$ года. Для исключения влияния возрастного фактора и уровня образования среди пациентов без ЭР была подобрана аналогичная группа пациентов. Группа без ЭР включала 113 пациентов – 38 мужчин (33,6%) и 75 женщин (66,4%), средний возраст которых составил $63,7 \pm 6,5$ года. Среди пациентов среднего возраста 38 пациентов (53,5%) имели ЭР. Среди пациентов пожилого возраста группа с ЭР состояла из 49 человек (27,2%). В III возрастной группе (старше 75 лет) только у 9 человек (13%) отмечались ЭР. Среди пациентов с ЭР женщин отмечалось достоверно ($p \leq 0,02$) больше. Не обнаружено негативного воздействия ЭР на когнитивные функции.

Обсуждение

В наших предыдущих публикациях [3–5] было показано, что усредненные характеристики когнитивного статуса пациентов с ЛКС отличались от таковых здоровых лиц по большинству тестов, что, собственно и подтвердило правомерность выделения

Таблица 1.

Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с ЛКС и здоровых испытуемых в разных возрастных группах

Показатели	I группа (45–59 лет)		II группа (60–74 года)		III группа (старше 75 лет)	
	пациенты	здоровые	пациенты	здоровые	пациенты	здоровые
Число пациентов	71	35	180	57	69	12
Пол	Муж 18 (25,4%) Жен 53 (74,6%)	Муж 9 (25,7%) Жен 26 (74,3%)	Муж 44 (24%) Жен 136 (76%)	Муж 19 (33,3%) Жен 38 (66,7%)	Муж 26 (36,8%) Жен 43 (63,2%)	Муж 5 (41,7%) Жен 7 (58,5%)
Возраст, годы	54,3 ± 3,9	55,4 ± 3,2	67,5 ± 3,9	66,9 ± 3,83	78,2 ± 3,0	77,9 ± 3,37
Литеральные ассоциации	12,8 ± 3,8 ****	15,7 ± 3,03	12,1 ± 3,4 ****	15,6 ± 3,0	10,9 ± 3,2 * ■■■■●●●	12,3 ± 1,39 ■■■■
Категориальные ассоциации	16,7 ± 3,4	17,1 ± 2,9	14,6 ± 3,9 ***	16,8 ± 2,8 ▲	13,6 ± 4,5 ■■■	13,0 ± 3,6 ■■■■●
Тест рисования часов	9,6 ± 0,6	9,7 ± 0,4	9,3 ± 0,7 ***	9,5 ± 0,5	9,2 ± 0,9 * ■■■■	9,6 ± 0,52
ТМТ часть A ¹ , сек	57,0 ± 22,7 *	45,6 ± 10,2	58,6 ± 29,3	49,9 ± 9,5	64,65 ± 28,69	53,0 ± 11,59 ■
ТМТ часть B ² , сек	136,8 ± 36,9 *	134,4 ± 32,4	141,5 ± 45,4	153,4 ± 18,9 ▲	140,75 ± 23,56	162,1 ± 14,14
КШОПС	28,9 ± 0,9 *	29,3 ± 0,8	28,7 ± 0,9 ****	29,4 ± 0,8	28,3 ± 0,9 * ■■■■●●●	28,67 ± 0,49 ■■■
БТЛД	16,8 ± 0,9 ***	17,40 ± 0,7	16,6 ± 1,0 ****	17,2 ± 0,8	16,3 ± 1,0 ■■■■●●●	16,0 ± 0,0 ■■■●
12 слов НВ (сам) ⁴	7,80 ± 1,38 ****	10,31 ± 1,20	7,41 ± 1,54 ****	9,00 ± 1,61	7,07 ± 1,60 * ■	8,09 ± 1,64 ■■■■
12 слов НВ СКП ⁵	3,72 ± 1,37 ****	1,63 ± 1,13	4,05 ± 1,51 **** ▲▲▲	2,80 ± 1,55	4,09 ± 1,47	3,82 ± 1,60 ■■■
12 слов НВ общее ⁶	11,63 ± 0,60 ***	11,93 ± 0,25	11,42 ± 0,89 ****	11,80 ± 0,50	11,24 ± 0,94 * ■	11,91 ± 0,30
12 слов ОВ (сам) ⁷	7,5 ± 1,5 *	10,0 ± 0,9	7,3 ± 1,54 ****	8,9 ± 1,32 ▲▲▲	7,26 ± 1,69 ***	8,73 ± 1,19 ■■■
12 слов ОВ СКП ⁸	4,4 ± 1,7 *	1,9 ± 0,9	4,1 ± 1,28 ****	3,0 ± 1,37 ▲▲▲	4,35 ± 1,72 ***	3,0 ± 1,18 ■■■
12 слов ОВ, общее ⁹	11,70 ± 0,50 ***	11,94 ± 0,25	11,52 ± 0,70 ****	11,89 ± 0,32	11,65 ± 0,58	11,73 ± 0,47
Тест повторения цифр в прямом порядке	6,92 ± 1,11 *	8,0 ± 0,87	6,1 ± 1,42 ***	8,21 ± 0,95	6,0 ± 1,51 ●●	6,0 ± 0,0 ■
Тест повторения цифр в обратном порядке	4,5 ± 1,12 *	6,0 ± 1,42	3,98 ± 1,31 ***	6,00 ± 1,41	3,87 ± 1,55 ●	4,0 ± 0,0 ■■
Тест повторения цифр суммарно	11,5 ± 2,07 **	14,00 ± 2,0	9,89 ± 2,41 ***	14,29 ± 2,29	9,88 ± 2,10 ●●	10,0 ± 0,0 ■

Примечание: ¹ – тест последовательного соединения цифр; ² – тест последовательного соединения цифр и букв
³ – тест на память «12 слов», непосредственное воспроизведение, общее число слов; ⁴ – тест на память «12 слов», непосредственное воспроизведение, количество слов, названных самостоятельно; ⁵ – тест на память «12 слов», непосредственное воспроизведение, количество слов, названных с категориальной подсказкой; ⁶ – тест на память «12 слов», непосредственное воспроизведение, общее количество слов
⁷ – тест на память «12 слов», отсроченное воспроизведение, количество слов, названных самостоятельно; ⁸ – тест на память «12 слов», отсроченное воспроизведение, количество слов, названных с категориальной подсказкой; ⁹ – тест на память «12 слов», отсроченное воспроизведение, общее количество слов.
Достоверность различий показателей здоровых испытуемых и пациентов с ЛКС в аналогичных 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 ЛКС в разных возрастных группах: ▲ – сравнение I и II групп (▲ – $p \leq 0,05$; ▲▲ – $p \leq 0,01$; ▲▲▲ – $p \leq 0,005$; ▲▲▲▲ – $p \leq 0,001$); ● – сравнение II и III групп (● – $p \leq 0,05$; ●● – $p \leq 0,01$; ●●● – $p \leq 0,005$; ●●●● – $p \leq 0,001$); ■ – сравнение I и III групп (■ – $p \leq 0,05$; ■■ – $p \leq 0,01$; ■■■ – $p \leq 0,005$; ■■■■ – $p \leq 0,001$).

Таблица 1.

Comparison of neuropsychological markers of patients with SCD and healthy subjects in different age groups

Age groups Neuropsychological markers	I group (45–59 years old)		II group (60–74 years old)		III group (over 75 years old)	
	patients with SCD	healthy subjects	patients with SCD	healthy subjects	patients with SCD	healthy subjects
Number of patients	71	35	180	57	69	12
Sex	Male 18 (25,4%) Female 53 (74,6%)	Male 9 (25,7%) Female 26 (74,3%)	Male 44 (24%) Female 136 (76%)	Male 19 (33,3%) Female 38 (66,7%)	Male 26 (36,8%) Female 43 (63,2%)	Male 5 (41,7%) Female 7 (58,5%)
Age, years	54,3 ± 3,9	55,4 ± 3,2	67,5 ± 3,9	66,9 ± 3,83	78,2 ± 3,0	77,9 ± 3,37
Literal associations	12,8 ± 3,8 ****	15,7 ± 3,03	12,1 ± 3,4 ****	15,6 ± 3,0	10,9 ± 3,2 * ■■■■●●	12,3 ± 1,39 ■■■■
Categorical associations	16,7 ± 3,4	17,1 ± 2,9	14,6 ± 3,9 ***	16,8 ± 2,8 ▲	13,6 ± 4,5 ■■■	13,0 ± 3,6 ■■■●
Clock drawing test	9,6 ± 0,6	9,7 ± 0,4	9,3 ± 0,7 ***	9,5 ± 0,5	9,2 ± 0,9 * ■■■■	9,6 ± 0,52
TMT part A ¹ , sec	57,0 ± 22,7 *	45,6 ± 10,2	58,6 ± 29,3	49,9 ± 9,5	64,65 ± 28,69	53,0 ± 11,59 ■
TMT part B ² , sec	136,8 ± 36,9 *	134,4 ± 32,4	141,5 ± 45,4	153,4 ± 18,9 ▲	140,75 ± 23,56	162,1 ± 14,14
MMSE ³	28,9 ± 0,9 *	29,3 ± 0,8	28,7 ± 0,9 ****	29,4 ± 0,8	28,3 ± 0,9 * ■■■■●●	28,67 ± 0,49 ■■■
FAB ⁴	16,8 ± 0,9 ***	17,40 ± 0,7	16,6 ± 1,0 ****	17,2 ± 0,8	16,3 ± 1,0 ■■■■●●	16,0 ± 0,0 ■■■●
12 words direct (no prompt) ⁵	7,80 ± 1,38 ****	10,31 ± 1,20	7,41 ± 1,54 ****	9,00 ± 1,61	7,07 ± 1,60 * ■	8,09 ± 1,64 ■■■■
12 words with categorical hint, direct ⁶	3,72 ± 1,37 ****	1,63 ± 1,13	4,05 ± 1,51 **** ▲▲▲	2,80 ± 1,55	4,09 ± 1,47	3,82 ± 1,60 ■■■
12 words direct, total ⁷	11,63 ± 0,60 ***	11,93 ± 0,25	11,42 ± 0,89 ****	11,80 ± 0,50	11,24 ± 0,94 * ■	11,91 ± 0,30
12 words delayed (no prompt) ⁸	7,5 ± 1,5 *	10,0 ± 0,9	7,3 ± 1,54 ****	8,9 ± 1,32 ▲▲▲	7,26 ± 1,69 ***	8,73 ± 1,19 ■■■
12 words with categorical hint, delayed ⁹	4,4 ± 1,7 *	1,9 ± 0,9	4,1 ± 1,28 ****	3,0 ± 1,37 ▲▲▲	4,35 ± 1,72 ***	3,0 ± 1,18 ■■■
12 words delayed, total ¹⁰	11,70 ± 0,50 ***	11,94 ± 0,25	11,52 ± 0,70 ****	11,89 ± 0,32	11,65 ± 0,58	11,73 ± 0,47
Digit span direct	6,92 ± 1,11 *	8,0 ± 0,87	6,1 ± 1,42 ***	8,21 ± 0,95	6,0 ± 1,51 ●●	6,0 ± 0,0 ■
Digit span revers	4,5 ± 1,12 *	6,0 ± 1,42	3,98 ± 1,31 ***	6,00 ± 1,41	3,87 ± 1,55 ●	4,0 ± 0,0 ■■
Digit span total	11,5 ± 2,07 **	14,00 ± 2,0	9,89 ± 2,41 ***	14,29 ± 2,29	9,88 ± 2,10 ●●	10,0 ± 0,0 ■

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 direct repetition without prompt; ⁶ – 12 words direct repetition with categorical hint; ⁷ – 12 words direct repetition total; ⁸ – 12 words delayed repetition without prompt; ⁹ – 12 words delayed repetition with categorical hint; ¹⁰ – 12 words delayed repetition total. Statistically significant difference of patients with SCD and healthy control in same age groups: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,005$; **** – $p \leq 0,001$. Statistically significant difference of healthy subjects and patients with SCD in different age groups: ▲ – comparison I–II groups (▲ – $p \leq 0,05$; ▲▲ – $p \leq 0,01$; ▲▲▲ – $p \leq 0,005$; ▲▲▲▲ – $p \leq 0,001$); ● – comparison II–III groups (● – $p \leq 0,05$; ●● – $p \leq 0,01$; ●●● – $p \leq 0,005$; ●●●● – $p \leq 0,001$); ■ – comparison I–III groups (■ – $p \leq 0,05$; ■■ – $p \leq 0,01$; ■■■ – $p \leq 0,005$; ■■■■ – $p \leq 0,001$).

этой формы (стадии) когнитивного снижения. Наиболее устойчивые статистически достоверные различия, отмеченные при сравнении всех трех возрастных групп касались тестов на память, управляющих функций и интегрального показателя – КШОПС. Об аналогичных изменениях когнитивных функций при «доумерном», легком когнитивном снижении, пре-клинической стадии болезни Альцгеймера, сообщают также другие исследователи [7–10]. По нашим данным наибольшее число различий имелось при сравнении групп среднего возраста (60–74 лет), а самое малое – между группами старческого возраста (75 лет и старше). В сравниваемых группах среднего и пожилого возраста спектр различий был близок по составу. При этом наиболее статистически значимые различия обнаружены в тестах на память и БТЛД, что указывает на главную дефектность мнестических и управляющих функций. Близкая тенденция сохраняется и при сравнении самых старших групп, но статистически достоверные различия обнаружены только по показателю отсроченного воспроизведения, что, вероятно, связано с небольшим числом наблюдений в этой возрастной группе здоровых лиц. Таким образом, можно говорить об устойчивом когнитивном дефиците у пациентов с ЛКС разного возраста.

Сравнение возрастной динамики когнитивного статуса пациентов с ЛКС и здоровых показало важные различия. В то время как при сравнении показателей групп среднего и пожилого возраста пациентов с ЛКС различий не обнаружено, у пожилых здоровых людей значимо снижались результаты тестов на память и, в меньшей степени значение БТЛД. Напротив, при наличии различий только по показателям БТЛД при сравнении групп пожилого и старческого возраста здоровых лиц, у пациентов с ЛКС выявлена более значительная динамика – она касалась БТЛД, КШОПС и теста повторения цифр в прямом и обратном порядке. То есть помимо естественного возрастного развития лобной дисфункции у здоровых людей, при ЛКС наблюдается ухудшение интегрального показателя когнитивного статуса (КШОПС) и функции внимания.

Наибольшее число статистически значимых различий у пациентов с ЛКС и здоровых выявилось при сравнении групп среднего и старческого возраста. Но при этом, у здоровых лиц наиболее значительные различия касались тестов на память и БТЛД, а в группе пациентов с ЛКС имелись различия тестов на литеральные и категориальные ассоциации, рисования часов, непосредственного воспроизведения, показателей КШОПС и БТЛД. Из этого видно, что у здоровых лиц наиболее значимая отрицательная динамика когнитивного статуса развивается по достижению пожилого возраста, при этом ухудшаются лобные функции и память, а у пациентов с ЛКС при отсутствии дальнейшего когнитивного снижения в пожилом возрасте, оно прогрессирует в старческом возрасте – периоде с наибольшим риском развития деменции. Корреляционный анализ подтвердил известную связь снижения памяти, внимания и управляющих функций с возрастом у здоровых людей. У

пациентов с ЛКС такой связи не обнаружено, что указывает на иной – патологический генез когнитивной дисфункции.

Анализ возможного влияния сосудистых факторов риска при ЛКС показал их связь с ухудшением, главным образом, управляющих функций. Это согласуется с известными данными о характере когнитивной дисфункции при цереброваскулярных расстройствах.

В литературе, касающейся недементных когнитивных расстройств, большое внимание уделяется роли эмоционально-аффективных нарушений в их развитии. Имеющиеся данные неоднозначны [11–14]. Мы не обнаружили отрицательной связи между наличием легких и умеренных тревожно-депрессивных проявлений и когнитивным статусом пациентов с ЛКС. Тот факт, что эмоциональные расстройства с наибольшей частотой имелись у пациентов среднего возраста и лишь у 13% больных старше 75 лет, говорит о вторичности эмоциональных нарушений, естественной реакции тревоги на снижение когнитивного статуса. В пользу этого предположения свидетельствует доминирование женщин среди пациентов с эмоциональными нарушениями. Ограничениями исследования является однократность нейропсихологического исследования пациентов с ЛКС и здоровых лиц.

Заключение

Полученные данные подтверждают правомерность выделения формы (стадии) ЛКС среди доумерных когнитивных расстройств. Наиболее значимыми отличиями от показателей контрольной группы здоровых лиц было ухудшение памяти, управляющих функций, снижение значений КШОПС, БТЛД с наибольшими различиями среди пациентов среднего и пожилого возраста. В отличие от здоровых лиц у пациентов с ЛКС не обнаружено значимых корреляций когнитивного статуса с возрастом. Показана связь ухудшения лобных функций с сосудистыми факторами риска и отсутствие связи когнитивного снижения с тревожно-депрессивными расстройствами.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке компании Мерц-Фарма.

Работа поддерживается «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».

ЛИТЕРАТУРА

1. Burns A., Zaudig M. Mild cognitive impairment in older people. *The Lancet*. 2002; 360: 1963–1965.
2. Wentzel C., Rockwood K., MacKnight C. et al. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology*. 2001; 57 (4): 11–16.
3. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврологический журнал*. Приложение 1. 2006; 11: 4–12.
4. Локшина А.Б., Захаров В. В. Легкие и умеренные когнитив-

- ные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. *Неврологический журнал*. 2006; 11. Приложение № 1: 57–64.
5. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А., Гришина Д.А., Локшина А.Б., Савушкина И.Ю., Посохов С.И. «Предумеренные» (субъективные и легкие) когнитивные расстройства. *Неврологический журнал*. 2017; 22 (4): 198–204.
6. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 320 с.
7. 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.
8. Sperling R. A., Aisen P.S., Beckett L. A., Bennett D. A., Craft S., Fagan A. M., Iwatsubo T., Jack C. R., Kaye J., Montine T. J., Park D. C., Reiman E. M., Rowe C. C., Siemers E., Stern Y., Yaffe K., Carrillo M. C., Thies B., Morrison-Bogorad M., Wagster M. V., Phelps C.H.. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement*. 2011; 5: 280–292.
9. Toledo J.B., Bjerke M., Chen K., Rozycki M., Jack C. R., Weiner M. W., Arnold S. E., Reiman E. M., Davatzikos C. "Memory, Executive, and Multidomain Subtle Cognitive Impairment: Clinical and Biomarker Findings." *Neurology*. 2015; 85 (2): 144–153.
10. Seo E.H., Kim H., Lee K.H., Choo I.H. Altered Executive Function in Pre-Mild Cognitive Impairment. *Alzheimer's Disease*. 2016; 54 (3): 933–940.
11. Bruce K., Robinson S., Smith J., Yelland G. Validity of a screening tool for detecting subtle cognitive impairment in the middle-aged and elderly. *Clinical Interventions in Aging*. 2014; 9: 2165–2176.
12. Chipi E., Salvadoni N. et al. Not yet MCI: how to detect subtle cognitive impairment? *Alzheimer's & dementia*. 2016; 12 (7): P569–P570.
13. Baker J., Lim Y., Pietrzak R., Hassenstab J., Snyder P., Masters C., et al. Cognitive impairment and decline in cognitively normal older adults with high amyloid-b: a meta-analysis. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2016; 6: 108–121.
14. Cheng Y.W., Chen T.F., Chiu M.J. From mild cognitive impairment to subjective cognitive decline: conceptual and methodological evolution. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2017; 13: 491–498.
15. Thomas K., Edmonds E., Eppig J. et al. Using Neuropsychological Process Scores to Identify Subtle Cognitive Decline and Predict Progression to Mild Cognitive Impairment. *J. Alzheimer's Disease*. 2018; 64: 195–204.
2. Wentzel C., Rockwood K., MacKnight C. et al. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology*. 2001; 57 (4): 11–16.
3. Yakhno N.N. Cognitive disorders in the neurological clinic. *Neurolog. Journ. Suppl.* 1. 2006; 11: 4–12. (In Russian)
4. Zakharov V. V., Lokshina A. B. Subtle and mild cognitive impairments in dyscirculatory encephalopathy. *Neurolog. Journ.* 2006; 11. –App. No. 1: 57–64. (In Russian).
5. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Koberskaya N.N., Grishina D.A., Lokshina A.B., Savushkina I.Y., Mkhitarayan E.A., Posokhov S.I. Premiled" (subjective and light) cognitive disorders. *Nevrol. Journal*. 2017; 4: 198–204. (In Russian).
6. Zakharov V.V., Voznesenskaya T.G. Neuropsychiatric disorders: diagnostic tests. 2nd ed. – M.: MEDPress-inform, 2013. – 320 p. (In Russian).
7. 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.
8. Sperling R. A., Aisen P.S., Beckett L. A., Bennett D. A., Craft S., Fagan A. M., Iwatsubo T., Jack C. R., Kaye J., Montine T. J., Park D. C., Reiman E. M., Rowe C. C., Siemers E., Stern Y., Yaffe K., Carrillo M. C., Thies B., Morrison-Bogorad M., Wagster M. V., Phelps C.H.. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement*. 2011; 5: 280–292.
9. Toledo J.B., Bjerke M., Chen K., Rozycki M., Jack C. R., Weiner M. W., Arnold S. E., Reiman E. M., Davatzikos C. "Memory, Executive, and Multidomain Subtle Cognitive Impairment: Clinical and Biomarker Findings." *Neurology*. 2015; 85 (2): 144–153.
10. Seo E.H., Kim H., Lee K.H., Choo I.H. Altered Executive Function in Pre-Mild Cognitive Impairment. *Alzheimer's Disease*. 2016; 54 (3): 933–940.
11. Bruce K., Robinson S., Smith J., Yelland G. Validity of a screening tool for detecting subtle cognitive impairment in the middle-aged and elderly. *Clinical Interventions in Aging*. 2014; 9: 2165–2176.
12. Chipi E., Salvadoni N. et al. Not yet MCI: how to detect subtle cognitive impairment? *Alzheimer's & dementia*. 2016; 12 (7): P569–P570.
13. Baker J., Lim Y., Pietrzak R., Hassenstab J., Snyder P., Masters C., et al. Cognitive impairment and decline in cognitively normal older adults with high amyloid-b: a meta-analysis. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2016; 6: 108–121.
14. Cheng Y.W., Chen T.F., Chiu M.J. From mild cognitive impairment to subjective cognitive decline: conceptual and methodological evolution. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2017; 13: 491–498.
15. Thomas K., Edmonds E., Eppig J. et al. Using Neuropsychological Process Scores to Identify Subtle Cognitive Decline and Predict Progression to Mild Cognitive Impairment. *J. Alzheimer's Disease*. 2018; 64: 195–204.

REFERENCES

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

© ГРИГОРЬЕВА В.Н., НЕСТЕРОВА В.Н., 2018
УДК 616.52

Григорьева В.Н.¹, Нестерова В.Н.²

СИНДРОМ ГИЙЕНА-БАРРЕ С БУЛЬБАРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ, АТАКСИЕЙ И ГИПЕРСОМНИЕЙ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 603950, БОКС-470, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А.Семашко». 603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, 190

Булбарные нарушения в дебюте синдрома Гийена-Барре (СГБ) встречаются редко и создают диагностические трудности.

Наблюдали больную 55 лет, госпитализированную в связи с развитием атаксии, назолалии, дизартрии, парестезий и повышенной сонливости, достигших наибольшей выраженности через сутки. Первоначально был диагностирован «лакунарный стволовой ишемический инсульт», хотя клинические особенности, нарастание симптомов на протяжении суток, отсутствие очагов ишемии по данным нейровизуализации и отсутствие факторов риска инсульта заставляли сомневаться в диагнозе. Проводилось обследование для исключения миастении, нейроинфекций, васкулита. На 9-й день заболевания на фоне регресса назолалии, дизартрии и атаксии у больной развился односторонний парез мимических мышц, а на следующий день — лицевая диплегия. Сухожильные рефлексы с ног к этому дню исчезли, рефлексы с рук были снижены. Парезов в конечностях не было, но электронейромиография выявила признаки поражения моторных аксонов лицевых, локтевых и малоберцовых нервов. Был диагностирован атипичный вариант СГБ. По своим проявлениям он соответствовал «острому бульбарному параличу плюс». Особенностью являлось отсутствие повышения белка в ЦСЖ к концу 2-й недели заболевания и отсутствие антител к ганглиозидам в крови. Лечение включало плазмаферез. Через месяц все клинические симптомы регрессировали.

СГБ в атипичных случаях может манифестировать бульбарными нарушениями и атаксией, что необходимо учитывать при дифференциальной диагностике со стволовым инсультом.

Ключевые слова: синдром Гийена-Барре, острый бульбарный паралич-плюс; острая моторная и сенсорная аксональная невропатия; стволовой энцефалит Бикерстаффа.

Для цитирования: Григорьева В.Н., Нестерова В.Н. Синдром Гийена-Барре с бульбарными нарушениями, атаксией и гиперсомнией в дебюте заболевания. *Неврологический журнал*. 2018; 23 (6): 316–322 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-6-316-322>.

Для корреспонденции: Григорьева В.Н., доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, E-mail: vrgr@yandex.ru

Grigoryeva V.N.¹, Nesterova V.N.²

GUILLAIN-BARRE SYNDROME WITH BULBAR PALSY, ATAXIA AND HYPERSOMNOLENCE AS INITIAL CLINICAL FEATURES

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 603950, BOX-470, Nizhny Novgorod, pl. Minina and Pozharsky, 10/1

²Federal State Budgetary Institution of Health Care of Nizhny Novgorod region «Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko»

Bulbar palsy as an initial clinical sign of Guillain-Barre syndrome (GBS) is a rare condition causing diagnostic difficulties. Here, we report a 55-year-old woman admitted to a stroke center because of development of nasolalia, dysarthria, ataxia, paresthesias and hypersomnolence. These signs became most severe a day after the onset. Limb weakness was absent. The initial diagnosis was a "lacunar brain stem ischemic stroke", although there were doubts in this diagnosis because of the atypical clinical features, subacute development of the signs, absence of acute ischemia on MRI and lack of stroke risk factors. Additional investigations to exclude myasthenia, neuroinfections and vasculitis were performed. Nasolalia, dysarthria and ataxia regressed almost completely within 9 days but unilateral paresis of facial muscles followed by facial diplegia developed at this point. Deep tendon reflexes were absent in legs and were decreased in arms at this moment. There was no motor weakness in limbs, nevertheless electrophysiology indicated bilateral involvement of motor fibers not only in facial but also in both ulnar and peroneal nerves. An atypical variant of GBS was diagnosed. This variant met the features of the "acute bulbar paralysis plus," which J.K. Kim and co-authors classified as a separate variant of GBS in 2016. At the same time, this case can be regarded as a variant of Bickerstaff brainstem encephalitis which pathogenesis is close to that of Miller Fisher syndrome and GBS typical form. The particular feature was the light pleocytosis without increased protein in the CSF by the end of the second week as well as the absence of antibodies against single ganglioside species in the serum. The treatment included plasmapheresis.

esis. All clinical symptoms regressed in one month.

Thus, it is important to consider atypical form of GBS as the possible cause of subacute bulbar palsy in the differential diagnosis of a brainstem stroke.

Key words: *Guillain-Barre syndrome; acute bulbar palsy-plus; acute motor and sensory axonal neuropathy; Bickerstaff's brainstem encephalitis; case report*

For citation: Grigoryeva V.N., Nesterova V.N. Guillain-Barre syndrome with bulbar palsy, ataxia and hypersomnolence as initial clinical features. *Nevrologicheskiy Zhurnal (Neurological Journal)* 2018; 23 (6): 316–322 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-6-316-322>.

For correspondence: Vera N. Grigoryeva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, FSBEI HE PRMU MOH, Russia. E-mail: vrgr@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6256-3429>

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors:

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

Nesterova V.N. <https://orcid.org/0000-0002-2456-7971>

Received 02.11.18

Accepted 18.11.18

Бульбарные нарушения при синдроме Гийена-Барре (СГБ) отмечаются приблизительно у трети больных [1], однако в самом начале этого заболевания они возникают редко, в основном при таких его атипичных вариантах, как фаринго-цервико-брахиальная форма, синдром М.Фишера и стволовой энцефалит Бикерстаффа [2–5]. В 2016 г. J.K. Kim и соавт. предложили выделить самостоятельный атипичный вариант СГБ, обозначенный ими как «острый бульбарный паралич плюс» (ОБПП) [6]. Его отличительным признаком служит острое развитие в дебюте заболевания выраженного бульбарного синдрома при отсутствии двигательного дефицита в конечностях. Эта форма СГБ всегда создает диагностические трудности, поскольку требует дифференцирования с другой патологией, ранними проявлениями которой могут быть острые/подострые бульбарные нарушения (стволовой инсульт, энцефалит, миастения, ботулизм и др.).

Под нашим наблюдением находилась больная Н., 55 лет, оператор бензоколонки, которая была госпитализована в Нижегородский региональный сосудистый центр (РСЦ) с подозрением на инсульт.

За 2 недели до госпитализации больная перенесла острую респираторную инфекцию, осложнившуюся бронхитом. Лечилась амбулаторно по месту жительства (принимала антибиотики). Накануне госпитализации на пути домой с ночной смены почувствовала, что ее при ходьбе пошатывает. Дома легла отдыхать, а проснувшись после продолжительного дневного сна, заметила легкую гнусавость голоса. На следующее утро гнусавость усилилась, речь стала невнятной, а при питье вода стала выливаться через нос. Возникла общая слабость и повышенная сонливость, ухудшилась координация движений в левой руке. Больная доставлена в стационар с подозрением на инсульт. Очагов острой ишемии в головном мозге по данным компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) не было, однако на основании клинических данных у больной был диагностирован лакунарный стволовой ишемический инсульт. При обосновании диагноза учитывались достаточно острое развитие бульбар-

ной симптоматики и атаксии, а также тот факт, что чувствительность МРТ в диагностике стволовых лакунарных инсультов не является стопроцентной. Больная была госпитализирована в блок интенсивной терапии, а через сутки переведена в отделение для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения.

При осмотре пациентка предъявляла жалобы на невнятность речи, гнусавость голоса, затруднения при питье («вода выливается через нос»), неустойчивость при стоянии, общую слабость, повышенную сонливость. Состояние её было расценено как тяжёлое в связи с наличием бульбарных нарушений, сопряженных с потенциальной угрозой для жизни. *Объективно:* температура тела, частота сердечных сокращений и дыхания, артериальное давление — в пределах нормальных значений. Больная ориентирована в месте, времени и собственной личности, адекватно отвечает на вопросы, хотя внимание концентрирует с трудом, быстро истощается, периодически засыпает. Менингеальных знаков нет. Движения глазных яблок в полном объеме, инстабильно не выявляются. Зрачки средних размеров, реакции их на свет и конвергенцию сохранены. Изменения со стороны V–VIII пар черепных нервов отсутствуют. Имеются назолалия, снижение подвижности мягкого неба при фонации, более выраженное слева, билатеральное снижение глоточного и небного рефлексов, дизартрия (речь невнятная, неплавная, с паузами, с искажением артикуляции и согласных, и гласных звуков, приближающаяся к «скандированной» речи). Глотание твердой пищи не нарушено, движения языка сохранены, язык при высовывании расположен по средней линии. Пальценосовую пробу слева выполняет с промахиванием и интенцией, пальценосовую пробу справа и пяточно-коленную пробу с обеих сторон выполняет правильно. Объем активных движений во всех суставах полный. Сопротивление при исследовании всех основных мышечных групп рук и ног достаточное, парезы в конечностях отсутствуют. Сухожильные рефлексы с рук обычной амплитуды, симметричные; коленные и ахилловы рефлексы низкие. Патологических кистевых и стопных знаков нет.

В этот же день вечером больная почувствовала дискомфорт в шее – по словам больной, «шею как будто раздуло», и покалывание в левой, а через несколько часов — и в правой руке («как будто отлежала руки»), хотя при осмотре снижения поверхностной и глубокой чувствительности обнаружено не было. Парестезии сохранялись на протяжении последующих трех дней.

Лабораторное и инструментальное обследование проводилось в соответствии с регламентом оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Наряду с этим исключались другие возможные причины бульбарного синдрома, поскольку диагноз ишемического инсульта вызывал сомнения из-за отмечавшегося на протяжении суток нарастания гнусавости голоса и дизартрии; отсутствия дисфагии и пареза мышц языка при наличии одностороннего пареза мягкого неба; отсутствия факторов риска инсульта. Возможность ботулизма была отвергнута в силу отсутствия соответствующего пищевого и эпидемиологического анамнеза, отсутствия в клинической картине нарушений зрения, дисфагии и гастроинтестинального синдрома.

Результаты общеклинического и биохимических анализов крови (клеточный состав, СОЭ, гемоглобин, глюкоза, белок общий и белковые фракции, С-реактивный белок, трансаминазы, креатинин, фракции липопротеинов, электролиты, гормоны щитовидной железы), показатели системы свертывания крови, газового состава крови и электролиты крови были в пределах нормы. Мониторинг артериального давления и ЭКГ патологии не выявил. Изменений в легких по данным рентгенографии не обнаружено. По результатам дуплексного сканирования гемодинамически значимые нарушения кровотока по экстракраниальным артериям брахиоцефальной системы отсутствовали. КТ-ангиография патологии сосудов головного мозга не выявила.

На 2-й день после возникновения первых симптомов болезни была выполнена люмбальная пункция. Клеточный состав и результаты биохимического исследования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) не были изменены.

На протяжении первых трех дней у больной сохранялись выраженная гнусавость голоса, дизартрия, атаксия, парестезии, общая слабость и резко выраженная сонливость – не только ночью, но и большую часть дневного времени суток она спала, а когда вставала и пыталась идти, то держалась за помощника, чтобы удержать равновесие. Частота сердечных сокращений и дыхания, глотание, сила мышц в конечностях оставались сохраненными. С конца третьего дня болезни началось быстрое улучшение в виде уменьшения выраженности атаксии, гнусавости голоса и общей слабости/сонливости. Через 5 дней восстановилась подвижность мягкого неба при фонации, исчезли неустойчивость в пробе Ромберга и миопопадание при выполнении пальце-носовой пробы слева. Однако на 6-й день болезни при неврологическом осмотре отмечено исчезновение коленных и ахилловых рефлексов.

В этот период продолжалось обследование больной для выявления/исключения антифосфолипидного синдрома и васкулита как возможных причин «молодого инсульта», а также миастении, нейроинфекций, порфирии как альтернативных инсульту диагнозов. Анализы крови на тромбофилию и гомоцистеинемии патологических изменений не выявили. Антител к вирусу иммунодефицита человека, к вирусам гепатита С и В, кардиолипину, антител к бета-2-гликопротеину 1, а также антител к цитоплазматическим антигенам нейтрофилов и антинулеарных антител в плазме крови не обнаружено. Экспресс-тест на порфирию оказался отрицательным. Прозериновая проба, проведенная для исключения миастении, также была отрицательной.

Результаты электромиографического (ЭНМГ) исследования нервов верхних конечностей, выполненного на 7-й день болезни, находились в пределах нормальных значений. Стандартный декремент-тест с тетанизацией, проведенный в этот же день, не выявил декремента амплитуды М-ответа круговой мышцы правого глаза, правой дельтовидной мышцы и мышц правого гипотенара при электрической стимуляции соответственно лицевого, подкрыльцового и локтевого нервов с частотой 3 импульса в секунду, а также существенных изменений амплитуды М-ответов в периоды постактивационного облегчения и постактивационного истощения, что свидетельствовало об отсутствии нарушений нервно-мышечной передачи.

На 9-й день заболевания на фоне полного восстановления равновесия и координации движений и почти полного регресса пареза мягкого неба у больной возникла сильная боль в височных областях и нижней половине лица. Вслед за этим через несколько часов развилась слабость мимических мышц левой половины лица, а на следующий (10-й) день – и правой его половины. Как вспоминала больная позднее, у нее «лицо окаменело, губы висели, веки не закрывались, а из глаз текли слезы». При неврологическом осмотре был выявлен двусторонний паралич мимических мышц. Сила в конечностях, в том числе в малоберцовых мышцах и мышцах, разгибающих стопу и пальцы стопы, оставалась сохраненной. Сухожильные рефлексы с рук вызывались, хотя амплитуда их была снижена, а коленные и ахилловы рефлексы отсутствовали. Патологических знаков не было. Нарушения координации и чувствительности отсутствовали. Симптом Ласега был отрицательным. В этот день диагноз инсульта был снят и диагностирован атипичный вариант синдрома СГБ. Его клинические характеристики соответствовали признакам ОБПП, описанным в 2016 г J.K. Kim и соавторами: бульбарные нарушения, атаксия и парестезии в руках в дебюте заболевания; угнетение сухожильных рефлексов при отсутствии парезов мышц конечностей; отсроченное возникновение лицевой диплегии; нарастание симптоматики на протяжении менее, чем четырех недель с последующим ее регрессом [6]. Результаты ЭНМГ на 13-й день заболевания были следующими: срединные (моторные и

сенсорные порции), большеберцовые, икроножные нервы в норме, незначительно снижены М-ответы с лицевых и локтевых нервов, значительно — с малоберцовых нервов, что может быть при аксональной невропатии данных нервов.

Результаты повторной люмбальной пункции на 13-й день болезни: цитоз 19 клеток (18 нейтрофилов, 1 лимфоцит) в 1 мкл; белок 0,26 г/л; глюкоза 3,60 г/л; хлориды 118,0 ммоль/л. Выявление легкого плеоцитоза и отсутствие белково-клеточной диссоциации в ЦСЖ не явились поводом для пересмотра диагноза СГБ. Окончательный диагноз был сформулирован следующим образом: Синдром Гийена-Барре: острая моторно-сенсорная аксональная невропатия с бульбарными нарушениями, атаксией и гиперсомнией в дебюте заболевания, лицевой диплегией, легкими сенсорными нарушениями.

Иммунологический анализа (лайн-блот), осуществленный на 17-й день болезни, антител классов JgG/M к ганглиозидам GM1, GM2, GM3, GM4, GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1a, GT1b, GQ1b в сыворотке крови не выявил.

После установления диагноза СГБ больной было начато лечение с применением плазмафереза; всего проведено 3 сеанса через день. Лицевая диплегия регрессировала через 3 нед от начала заболевания. При повторном осмотре больной через 7 мес в неврологическом статусе выявлялась лишь легкая гипомимия, незначительный носовой оттенок голоса и отсутствие сухожильных рефлексов как с рук, так и с ног. Результаты повторной ЭНМГ через 7 мес после начала болезни не отличались от показателей, полученных на 13-й день заболевания.

Обсуждение

Синдром Гийена-Барре наряду с классической формой включает редкие клинические варианты, которые могут быть четко очерченными, редуцированными, атипичными или перекрестными [7, 8]. Именно атипичные варианты СГБ представляют наибольшие трудности для диагностики, предрасполагая к ошибкам при распознавании данной патологии и запоздалому началу специфической терапии [9]. Такая ситуация сложилась и в описанном случае, когда нетипичный для СГБ дебют заболевания с бульбарных нарушений первоначально привел к неверному диагнозу инсульта и отсроченному началу адекватного лечения.

Атипичными вариантами СГБ считаются синдром Миллера Фишера, фаринго-цервико-брахиальная форма, парапаретическая моторная форма с избирательным вовлечением ног; лицевая диплегия или парез отводящих нервов в сочетании с парестезиями; сенсорный атактический вариант; вариант с пандисавтономией [1, 4, 5, 7, 9, 10]. К этому списку в 2016 г. J.K. Kim и соавт. предложили добавить также ОБПП [6]. Основанием для признания ОБПП вариантом СГБ может служить их патофизиологическое сходство и наличие таких общих клинических признаков, как угнетение сухожильных рефлексов, поражение наряду с бульбарной группой и других череп-

ных нервов, атаксия, снижение скорости проведения по нервам по данным ЭНМГ, альбуминоглобулиновая диссоциация в ЦСЖ, наличие антител к ганглиозидам в сыворотке крови, монофазный характер течения болезни с прогрессированием симптоматики на протяжении не более чем 4 нед [6]. В то же время, по мнению J.K. Kim и соавт., проявления ОБПП не соответствуют диагностическим критериям других атипичных форм СГБ [10], что и послужило основанием для описания его как самостоятельного редкого варианта СГБ. Как полагают J.K. Kim и соавт., отсутствие глазодвигательных нарушений отличает ОБПП от синдрома М. Фишера, характеризующегося слабостью экстраокулярных мышц, атаксией и арефлексией [11]. Что касается острого развития бульбарных нарушений, то они не могут служить дифференциально-диагностическим признаком, поскольку могут отмечаться (хотя и редко) и при синдроме М. Фишера [5, 11]. Отличием ОБПП от фаринго-цервико-брахиального варианта СГБ является отсутствие пареза мышц сгибателей шеи и мышц проксимальных отделов рук [12]. От легких проявлений классической формы СГБ, а также от ее «перекреста» с синдромом М. Фишера, ОБПП отличается, по мнению J.K. Kim и соавт., отсутствием слабости мышц конечностей [6].

Проанализировав истории болезни 184 пациентов, лечившихся в Корее в 2012–2013 гг. по поводу синдрома Гийена-Барре, J.K. Kim и соавт. расценили 11 случаев как ОБПП. Первыми симптомами у этих больных чаще всего (в 6 из 11 или 55% случаев) служили дизартрия и/или назолалия, а также неустойчивость при ходьбе (в 2 из 11 или 18% случаев); реже встречались головокружение, ощущение покалывания в конечностях, диплопия. По мере развития болезни к начальным симптомам могли присоединиться арефлексия, офтальмоплегия, двусторонний паралич отводящих нервов, нарушения чувствительности, односторонняя или двусторонняя слабость мышц лица. Дыхательных нарушений не было ни в одном случае [6].

У наблюдавшейся нами больной первыми симптомами заболевания были назолалия и дизартрия, что соответствует данным об их наибольшей встречаемости в дебюте ОБПП [6]. В пользу ОБПП как атипичного варианта СГБ у больной Н. свидетельствовали также атаксия, парестезии, постепенное угнетение сухожильных рефлексов ног и рук при отсутствии парезов в конечностях, отсроченное билатеральное вовлечение VII черепных нервов, краткость периода прогрессирования симптоматики, электрофизиологические признаки аксональной полиневропатии с вовлечением нервов конечностей (преимущественно ног).

Отсутствие прогрессирующей мышечной слабости в конечностях считается важным отличием ОБПП от классической формы СГБ и основанием для причисления ОБПП к атипичным вариантам СГБ [6]. В этой связи можно отметить, что диагностические критерии, указывающие на слабость в конечностях как наиболее значимый признак СГБ, соз-

давались прежде всего для его классической формы [5]. Так, например, больные с синдромом М.Фишера, при котором парезы в конечностях отсутствуют, исключались из исследования по проверке валидности Brighton критериев СГБ [13]. Некоторые авторы допускают при синдроме М.Фишера легкую, со снижением силы до 4 баллов, слабость в конечностях [11], однако если слабость в конечностях прогрессирует и становится выраженной, то диагностируют «перекрест» этого синдрома с классической формой СГБ [10,12].

Критерии диагностики собственно атипичных вариантов СГБ были предложены в 2014 г. B.R. Wakerley и соавт. [10]. В этой классификации отсутствует ОБПП, который в качестве самостоятельного редкого варианта СГБ был описан двумя годами позднее [6]. В то же время, на наш взгляд, в соответствии с тем классификационным подходом, который использовали B.R. Wakerley и соавт., ОБПП можно расценить как неполный синдром М. Фишера, а не как самостоятельный вариант СГБ. Действительно, не отрицая патогенетической общности СГБ и синдрома М. Фишера, B.R. Wakerley и соавт. отнесли их к двум разным классификационным группам. И в группе СГБ, и в группе синдрома М. Фишера они выделили классический вариант и несколько редуцированных вариантов («подтипов») с учетом наличия таких трех признаков, как слабость определенных мышечных групп, атаксия и гиперсомния. Для СГБ характерны парезы мышц при отсутствии атаксии и гиперсомнии (при классической форме – мышц всех четырех конечностей, а при неполных вариантах – мышц лица, бульбарных мышц, мышц только рук или только ног) [10]. Для синдрома М. Фишера слабость мышц конечностей не характерна. Его классическая форма характеризуется офтальмоплегией и атаксией при отсутствии гиперсомнии, в то время как гиперсомния указывает на варианты синдрома М. Фишера с вовлечением ЦНС: либо на стволовой энцефалит Бикерстаффа, либо, при отсутствии офтальмоплегии, – на такую его редуцированную форму, как «острая атактическая гиперсомния» [10]. Следуя этой логике, ОБПП, по нашему мнению, можно было бы расценивать как вторую редуцированную форму стволового энцефалита Бикерстаффа, в свою очередь, признанного разновидностью синдрома М. Фишера с вовлечением ЦНС [8, 9, 12]. Действительно, сочетание атаксии и гиперсомнии у описанной нами больной Н. указывает на заинтересованность ЦНС, что сближает возникшее у нее заболевание с неполной (из-за отсутствия офтальмоплегии) формой стволового энцефалита Бикерстаффа.

Обращало внимание, что у нашей пациентки на фоне резко выраженной назолалии и дизартрии глотание оставалось сохранным. Возможность диссоциации между наличием дизартрии и отсутствием дисфагии и дыхательных нарушений при атипичных формах СГБ известна. Так, в 2017 г. S.Izadi и соавт. описали пациента с СГБ, который был госпитализирован в связи с возникшей за десять дней до этого дизартрией, двусторонним параличом мимических

мышц, парестезиями в дистальных отделах конечностей и отсутствием сухожильных рефлексов с ног, при этом дисфагия и дыхательные нарушения у него отсутствовали [14]. Жалоб на слабость в конечностях больной не предъявлял, а при осмотре было выявлено лишь незначительное снижение силы мышц проксимальных отделов ног [14]. Проявления заболевания в описанном S.Izadi и соавт. случае соответствовали признакам ОБПП, хотя авторы этого термина не использовали [14].

Отсроченное развитие паралича мимических мышц, возникшего у больной на 9-й день болезни на фоне почти полного регресса назолалии, атаксии и гиперсомнии, встречается и при других атипичных формах СГБ, например, – при синдроме М. Фишера [11].

Что касается отсутствия повышения белка в ЦСЖ у наблюдавшейся нами больной на второй неделе заболевания при наличии легкого нейтрофильного плеоцитоза, то этот факт не противоречит диагнозу СГБ. Имеются данные о том, что содержание белка в ликворе при СГБ остается в пределах нормы у половины больных на протяжении первой недели заболевания, а на протяжении его второй недели – приблизительно у 10% больных [12]. С. Fokke и соавт. обнаружили белково-клеточную диссоциацию лишь в 290 из 455 (64%) проанализированных ими случаев СГБ [13]. Следует учитывать и то, что повышение уровня белка в ЦСЖ при атипичных формах СГБ наблюдается еще реже, чем при классической форме. Так, например, при стволовом энцефалите Бикерстаффа белково-клеточная диссоциация в ликворе выявляется всего лишь у половины пациентов [12]. При ОБПП альбумино-клеточной диссоциации в ЦСЖ не было в 8 из 11 (72%) случаев [6].

Описаны случаи плеоцитоза при отсутствии существенного повышения белка в ЦСЖ у больных с СГБ [14,15]. Допускается также возможность преимущественно нейтрофильного плеоцитоза в ЦСЖ, при условии, что плеоцитоз – легкий [16]. Подчеркивается, что типичным для СГБ признаком является число клеток в ЦСЖ, не превышающее 50 в одном микролитре, однако сами клетки при этом могут быть как лимфоцитами, так и полиморфоядерными лейкоцитами (зрелыми нейтрофилами) [5].

ЭНМГ на 13-й день болезни выявила поражение моторных аксонов, на что указывала нормальная скорость распространения возбуждения по сенсорным (срединный и икроножный нервы) и двигательным (лицевой, локтевой, срединный, большеберцовый, малоберцовый нервы) нервам, при снижении амплитуды М-ответов. Тот факт, что при ЭНМГ сенсорный компонент аксональной невропатии не был подтвержден, может быть объяснен транзиторным характером поражения чувствительных волокон и недостаточной чувствительностью ЭНМГ для верификации легкого повреждения чувствительных волокон. Однако, с учетом позитивных сенсорных феноменов в клинической картине заболевания (парестезии в руках и в шее на 2-й день, а также предшествовавшие лицевой диплегии боли в нижней ча-

сти лица на 9-й день заболевания), поражение периферических нервов у больной Н. было расценено как острая моторно-сенсорная аксональная невропатия.

Известно, что при СГБ мишенью для иммунной атаки может быть не только миелин, но и аксоны, что и послужило основанием для выделения его аксональных вариантов (острая моторная аксональная невропатия и острая сенсомоторная аксональная невропатия) [7]. Согласно данным J.K. Kim и соавт., при ОБПП преимущественное повреждение аксонов наблюдается реже, чем миелина, но оно возможно [6]. В частности, наше наблюдение согласуется с описанием клинического случая S. Ray и P.C. Jain, которые у 13-летней девочки с ОБПП выявили снижение амплитуды М-ответа по правому срединному и правому малоберцовому нервам (что указывало на аксонопатию), при этом клинически наблюдалось лишь исчезновение сухожильных рефлексов с конечностей при сохранности силы мышц рук и ног [4].

У наблюдавшейся нами больной имелась клинико-нейрофизиологическая диссоциация, заключавшаяся в несоответствии между наличием в клинической картине паралича мимических мышц лица – и лишь легкими изменениями аксонов лицевых нервов по данным стимуляционной ЭНМГ, а также между сохранностью силы мышц-разгибателей стоп и пальцев стоп – и выраженным снижением М-ответов при стимуляции малоберцовых нервов, указывавшим на поражение их моторных аксонов. Объяснения причин такой диссоциации в литературе мы не нашли.

Аксональная невропатия при СГБ считается результатом иммунно-опосредованной атаки на аксолему нерва [5]. Антитела, вырабатываемые в организме человека против липоолигосахаридов некоторых бактерий, прежде всего, *Campylobacter jejuni*, способны в перекрестной иммунной реакции повреждать ганглиозиды человека, входящие в состав миелина шванновских клеток, синаптических мембран, нервномышечных окончаний и аксолеммы [5, 17, 18]. При острых моторных аксональных полиневропатиях антиганглиозидные антитела представлены подклассами иммуноглобулина G и преимущественно связываются с ганглиозидами GM1 и GD1a [17]. При ОБПП у больных с аутоиммунными невропатиями чаще всего обнаруживают аутоантитела к ганглиозидам GT1a и GQ1b [6]. Эти антитела ассоциированы и с другими вариантами СГБ, проявляющимися бульбарными нарушениями, в том числе и с фаринго-цервико-брахиальным вариантом СГБ [2, 19]. Реже при ОБПП обнаруживаются аутоантитела к ганглиозиду GQ1b; они же являются основным антигеном при другом атипичном варианте СГБ – синдроме М. Фишера [6, 19]. У наблюдавшейся нами больной не было выявлено антител классов JgG/M ни к одному из следующих ганглиозидов: GM1, GM2, GM3, GM4, GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1a, GT1b, GQ1b. В этой связи следует отметить, что циркулирующие аутоантитела к ганглиозидам выявляются лишь у 60–70% больных с СГБ, и их отсутствие не исключает указанное заболевание [19].

Одно из объяснений отсутствия в сыворотке крови указанных антител у больных с острыми аутоиммунными полиневропатиями заключается в возможности их быстрого эндоцитоза, то есть захвата из крови мембранами нейронов и ретроградного транспорта в тело клетки с последующей элиминацией [19]. Поскольку анализ крови на ганглиозиды был взят лишь на 17-й день заболевания на фоне регресса симптоматики, то отсутствие аутоантител может быть связано с их элиминацией из крови к этому времени.

Ошибочное установление диагноза «инсульт» в начале заболевания было во многом обусловлено отсутствием осведомленности врачей об этом редком варианте СГБ и объективной сложностью его дифференциальной диагностики.

По сравнению с лакунарным стволовым инсультом ОБПП характеризуется более растянутым во времени развитием бульбарных нарушений (в этой связи прилагательное «острый» в названии ОБПП используется с той же долей условности, как и при обозначении другого варианта СГБ – острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатии). Особенностью статической атаксии у больных с атипичными вариантами СГБ является отсутствие латерализации, столь характерной для острого сосудистого поражения мозжечка [3]. Так, например, наблюдавшаяся нами больная отмечала, что при ходьбе ее «качало вправо-влево», но не отклоняло в одну какую-то сторону. Ряд симптомов ОБПП, например, двусторонние парестезии в конечностях и диплегия мимической мускулатуры, вообще не характерны для лакунарных инсультов. Важное значение для верификации инсульта имеют данные нейровизуализации, хотя даже МРТ с использованием режима диффузионно-взвешенных изображений при острых лакунарных ишемических очагах в стволе головного мозга дает ложно отрицательные результаты более чем у трети больных [20].

Клиническое отличие ОБПП от ботулизма в острейшем периоде заболевания заключается в отсутствии соответствующего эпидемиологического анамнеза, наличии в клинической картине атаксии и чувствительных нарушений при отсутствии глазодвигательных нарушений, абдоминальных симптомов и нисходящего типа распространения парезов [6].

Острая перемежающаяся порфирия при своем тяжелом течении может сопровождаться развитием бульбарного синдрома, дыхательных нарушений и пареза мимических мышц. В отличие от ОБПП, крапивчатая невропатия при острой перемежающейся порфирии развивается уже на фоне выраженной слабости в конечностях и болей в них; у больных отмечаются абдоминальные симптомы (боли в животе, рвота, запоры), изменение цвета мочи, повышение артериального давления, тахикардия, задержка мочеиспускания, а также психические расстройства. Диагноз острой перемежающейся порфирии верифицируют путем выявления повышения экскреции с мочой дельта-аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена.

Функциональное восстановление у описанной больной Н. являлось быстрым и полным. Наше наблюдение согласуется с данными J. K. Kim и соавт., которые отметили регресс всех клинических симптомов на протяжении 3 мес у 10 из 11 (91%) больных с ОБПП. С учетом того, что невропатия у нашей пациентки являлась аксональной, указанный факт также согласуется с представлениями о том, что острая аксональная невропатия отличается от классического варианта СГБ более частой встречаемостью не только очень тяжелого, но также и легкого течения заболевания [1, 5], а восстановление функций протекает быстро [7]. Возможность хорошего восстановления при острой аксональной аутоиммунной полиневропатии объясняют тем, что аутоантитела к аксолемам могут лишь временно нарушать целостность перехватов Ранвье и тем самым вызывать преходящие блоки проведения, которые затем быстро регрессируют [19].

Таким образом, СГБ может в редких атипичных случаях манифестировать бульбарными нарушениями, атаксией и гиперсomniaми, что необходимо учитывать при дифференциальной диагностике стволового инсульта в практике сосудистых центров. Знание клинических особенностей атипичных вариантов СГБ определяется важностью раннего начала его специфической терапии, необходимой для купирования аутоиммунного процесса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Супонева Н.А., Мочалова Е.Г., Гришина Д.А., Пирадов М.А. Особенности течения СГБ в России: анализ 186 случаев. Нервно-мышечные болезни. 2014; 1: 37-46. [Suponeva N.A., Mochalova E.G., Grishina D.A., Piradov M.A. The specific features of Guillain-Barre syndrome in Russia: Analysis of 186 cases. Nervno-myshechnye bolezni. 2014; 1: 37-46. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2014-0-1-40-47>.
- Koga M., Yuki N., Hirata K. Antiganglioside antibody in patients with Guillain-Barre syndrome who show bulbar palsy as an initial symptom. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999; 66 (4): 513-6.
- Yepishin I.V., Allison R.Z., Kaminskas D.A., Zagorski N.M., Liow K.K. Miller Fisher syndrome: a case report highlighting heterogeneity of clinical features and focused differential diagnosis. Hawaii J Med Public Health. 2016; 75 (7): 196-9.
- Ray S., Jain P.C. Acute bulbar palsy plus syndrome: a rare variant of Guillain-Barre syndrome. J Pediatr Neurosci. 2016; 11 (4): 322-3. doi: 10.4103/1817-1745.199480.
- Willison H.J., Jacobs B.C., van Doorn P.A. Guillain-Barre syndrome. Lancet. 2016; 388 (10045): 717-27. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00339-1.
- Kim J.K., Kim B.J., Shin H.Y., Shin K.J., Nam T.S., Oh J. et al. Acute bulbar palsy as a variant of Guillain-Barre syndrome. Neurology. 2016; 86 (8): 742-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000002256.
- Дамулин И.В. Синдром Гийена-Барре: клинические особенности, диагностика, прогноз. Неврологический журнал. 2013; 6: 4-8. [Damulin I.V. Guillain-Barre syndrome: symptoms, diagnosis and prognosis. Nevrologicheskii zhurnal. 2013; 6: 4-8. (In Russ.)]
- Муртазина А.Ф., Наумова Е.С., Никитин С.С., Борискина Л.М., Лагутин А.В. Стволовой энцефалит Бикерстаффа, острый поперечный миелит и острая моторная аксональная нейропатия: сложности диагностики и лечения пациентов с перекрестными синдромами. Клиническое наблюдение. Нервно-мышечные болезни. 2017; 7 (3): 56-62. [Murtazina A.F., Naumova E.S., Nikitin S.S., Boriskina L.M., Lagutin A.V. Bickerstaff brainstem encephalitis, acute transverse myelitis, and acute motor axonal neuropathy: diagnostic and treatment challenges in patients with concomitant syndromes. Clinical observation. Nervno-myshechnye bolezni. 2017; 7 (3): 56-62. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2017-7-3-56-62>
- Chae C.S., Kwon K.M., Lee J.S., Kim Y.H. A case report of overlapping Miller Fisher syndrome, Guillain-Barre syndrome, and the Bickerstaff brainstem encephalitis. Neurologist. 2018; 23 (4): 128-130. doi: 10.1097/NRL.000000000000183.
- Wakerley B.R., Uncini A., Yuki N., GBS Classification Group. Guillain-Barre and Miller Fisher syndromes —new diagnostic classification. Nat Rev Neurol. 2014; 10 (9): 537-44. doi: 10.1038/nrneurol.2014.138.
- Mori M., Kuwabara S., Fukutake T., Yuki N., Hattori T. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. Neurology. 2001; 56(8): 1104-6.
- Dimachkie M.M., Barohn R.J. Guillain-Barre syndrome and variants. Neurol Clin. 2013; 31 (2): 491-510. doi:10.1016/j.ncl.2013.01.005.
- Fokke C., van den Berg B., Drenthen J., Walgaard C., van Doorn P.A., Jacobs B.C. Diagnosis of Guillain-Barre syndrome and validation of Brighton criteria. Brain. 2014; 137 (Pt 1): 33-43. doi: 10.1093/brain/awt285.
- Izadi S., Karimian M. A case of Guillain-Barre syndrome with significant lymphocytic pleocytosis. International Clinical Neuroscience Journal. 2017; 4 (2): 77-8. doi: <https://doi.org/10.22037/icnj.v4i2.16187>.
- Padidam S., Kraft J., Athar M.K. Guillain-Barre syndrome with lymphocytic pleocytosis of the CSF. Int J Brain Disord Treat. 2015. Available at: <https://clinmedjournals.org/articles/ijbdt/international-journal-of-brain-disorders-and-treatment-ijbdt-1-005.php?jid=ijbdt>. doi: 10.23937/2469-5866/1510005.
- Rauschka H., Jellinger K., Lassmann H., Braier F., Schmidbauer M. Guillain-Barré syndrome with marked pleocytosis or a significant proportion of polymorphonuclear granulocytes in the cerebrospinal fluid: neuropathological investigation of five cases and review of differential diagnoses. Eur J Neurol. 2003; 10 (5): 479-86.
- Супонева Н.А. Клиническая и диагностическая роль аутоантител к ганглиозидам периферических нервов: обзор литературы и собственные данные. Нервно-мышечные болезни. 2013; 1: 26-35. [Suponeva N.A. Clinical and diagnostic role of autoantibodies to gangliosides of peripheral nerves: literature review and own experience. Nervno-myshechnye bolezni. 2013; (1): 26-34. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2013-0-1-304-312>
- Yuki N. Guillain-Barré syndrome and anti-ganglioside antibodies: a clinician-scientist's journey. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2012; 88 (7): 299-326.
- Goodfellow J.A., Willison H.J. Antiganglioside, antiganglioside-complex and antiglycolipid-complex antibodies in immune-mediated neuropathies. Curr Opin Neurol. 2016; 29 (5): 572-80. doi: 10.1097/WCO.0000000000000361.
- Brunser A.M., Cavada G., Venturelli P.M., Olavarria V., Rojo A., Almeida J. et al. Diffusion-weighted imaging determinants for acute ischemic stroke diagnosis in the emergency room. Neuroradiology. 2018; 60 (7): 687-92. doi: 10.1007/s00234-018-2029-x.

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 РАСПРОСТРАНЕННОСТИ 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, feditchkina@yandex.ru

Соленова Лия Геннадьевна (Solenova 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 понятна 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 жатки 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 писания 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)

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

Описание материалов конференций

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. Перионеология: 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>.

Abood 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, которым отказано 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», разработанным 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.

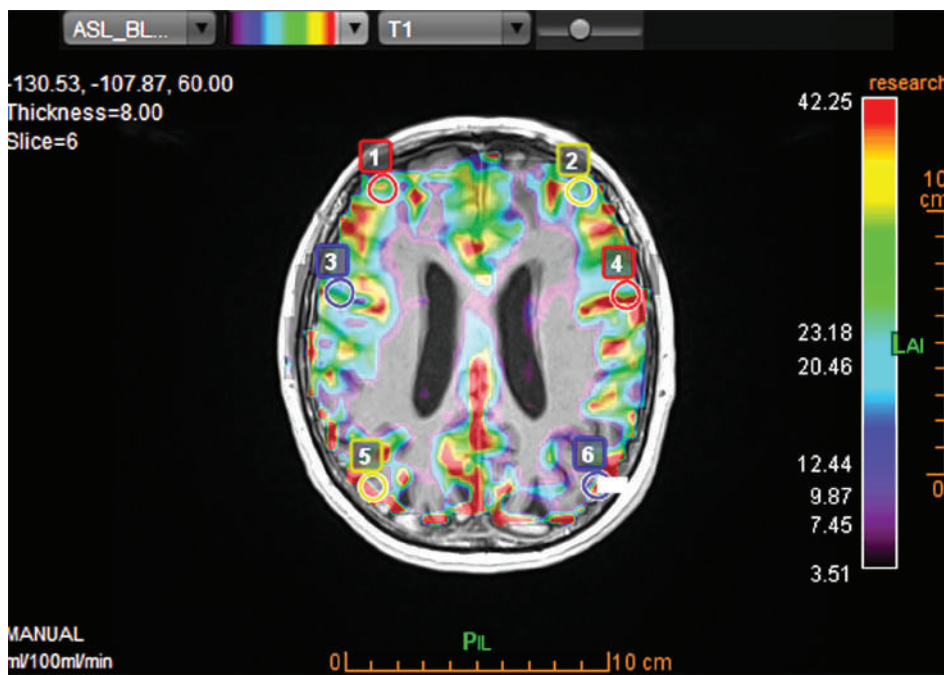


Рис. 1. Ручное выделение областей интереса с помощью режима FUSION в программе постпроцессорной обработки данных ASL – Olea Medical Sphere 3,0.

Примечание: На анатомические изображения MPRAGE-импульсной последовательности выполнялось наложение цветных перфузионных карт. На рисунке представлен пример ручного выделения областей интереса (region of interest-ROI) в симметричных участках кортикальных отделах правой (цифры 1, 3, 5) и левой (2, 4, 6) гемисфер головного мозга.

Fig.1 Manual selection of region of interest in ASL perfusion map using the FUSION mode of postprocessing program Olea Medical Sphere 3.0.

Note: Anatomical images of the MPRAGE – pulse sequence were overlaid on color perfusion maps. The figure shows an example of manual selection region of interest (ROI) in symmetrical areas of the cortical regions of the right (figures 1, 3, 5) and left (2,4,6) hemispheres of the brain.

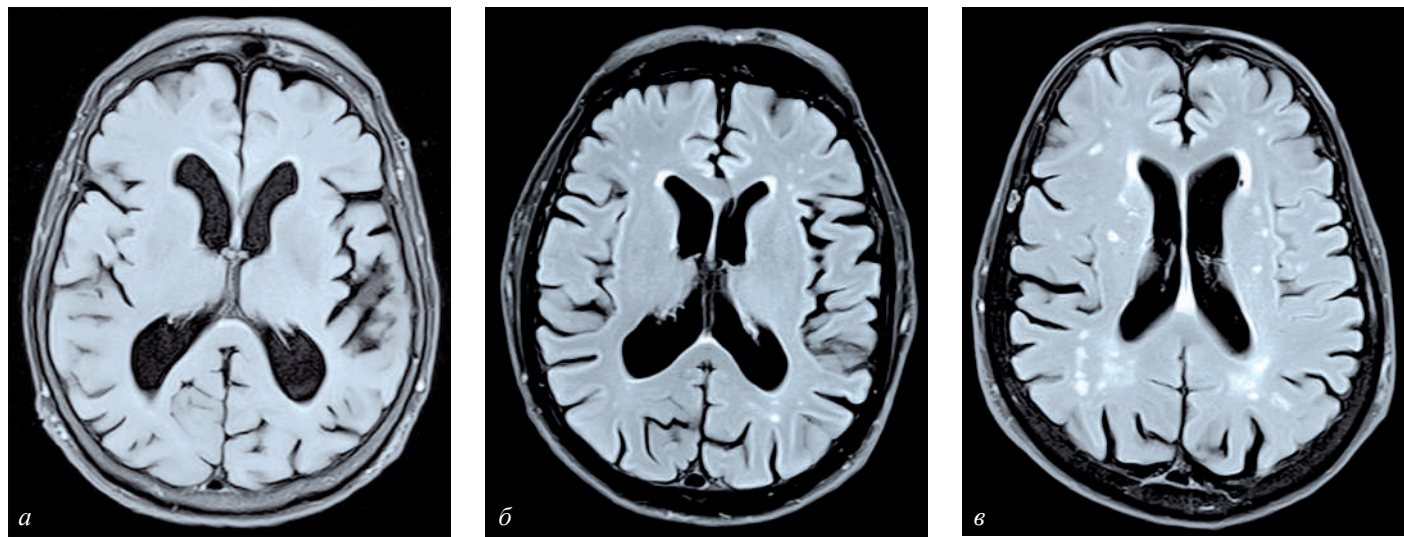


Рис. 2. Изображения FLAIR-импульсной последовательности у пациентов с болезнью Альцгеймера с изолированным нейродегенеративным процессом и с церебральной микроангиопатией.

Примечание: а) отсутствие очагов микроангиопатии, атрофия вещества головного мозга у пациента с болезнью Альцгеймера, б) единичные гиперинтенсивные очаги микроангиопатии белого вещества головного мозга – Fazekas I, в) очаги микроангиопатии, с начальной тенденцией к слиянию – Fazekas II.

Fig. 2 FLAIR images of Alzheimer’s disease patients with isolated neurodegenerative course and with cerebral microangiopathy.

Note: a) absence of lesions of microangiopathy, diffuse atrophy of the brain in Alzheimer’s disease patient, б) single lesions of microangiopathy of the white matter of the brain – Fazekas I, в) lesions of microangiopathy at the beginning of confluency – Fazekas II.

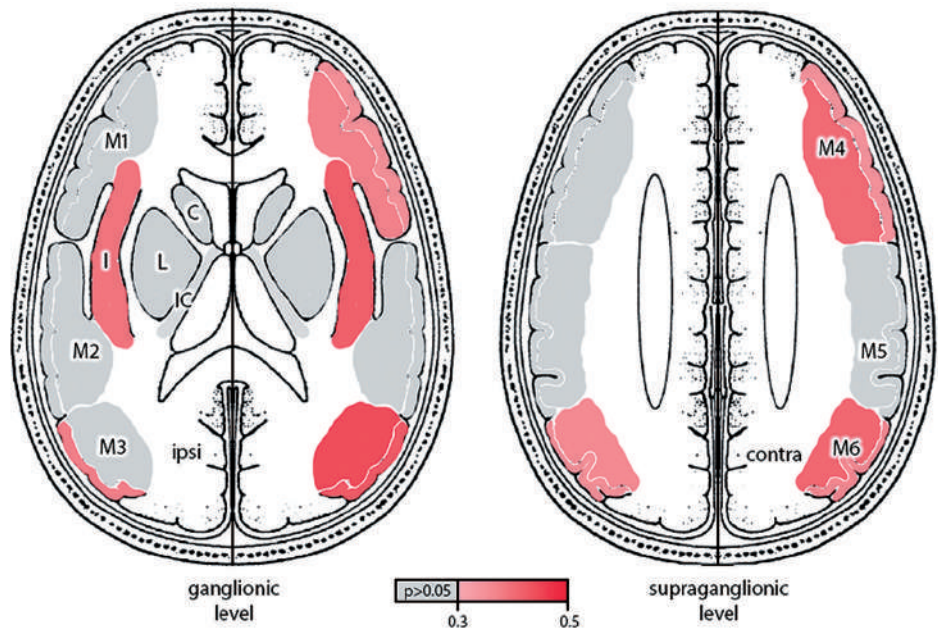


Рис. 1. Пространственный паттерн взаимосвязи между результатами шкалы церебральной болезни мелких сосудов и скоростью мозгового кровотока. Градиент красного отражает силу отрицательной корреляции по значению коэффициента Спирмана. Серым цветом отмечены зоны, в которых корреляция статистически не значима. Зонирование мозга произведено в соответствии со шкалой ASPECTS: выделены регионы кровоснабжения средней мозговой артерии (M1-M6), хвостатое ядро (C), островок (I), внутренняя капсула (IC) и чечевицеобразное ядро (L). В зонах M1-M6 отдельно отмечено корковое и подкорковое вещество. Ipsil – ипсилатеральное полушарие. Contra – контралатеральное полушарие.

Fig. 1. The spatial pattern of the relationship between the results of the cerebral small vessel disease score and the cerebral blood flow. The gradient of the red value is a negative correlation on the value of the Spearman coefficient. Gray marks the zones in which the correlation is not statistically significant. The brain is zoned according to the scale ASPECTS: isolated regions of the blood supply to the middle cerebral artery (M1-M6), caudate nucleus (C), insula (I), internal capsule (IC) and lenticular nucleus (L). In M1-M6 there is a separate cortical and subcortical matter. Ipsil - ipsilateral hemisphere. Contra - contralateral hemisphere.

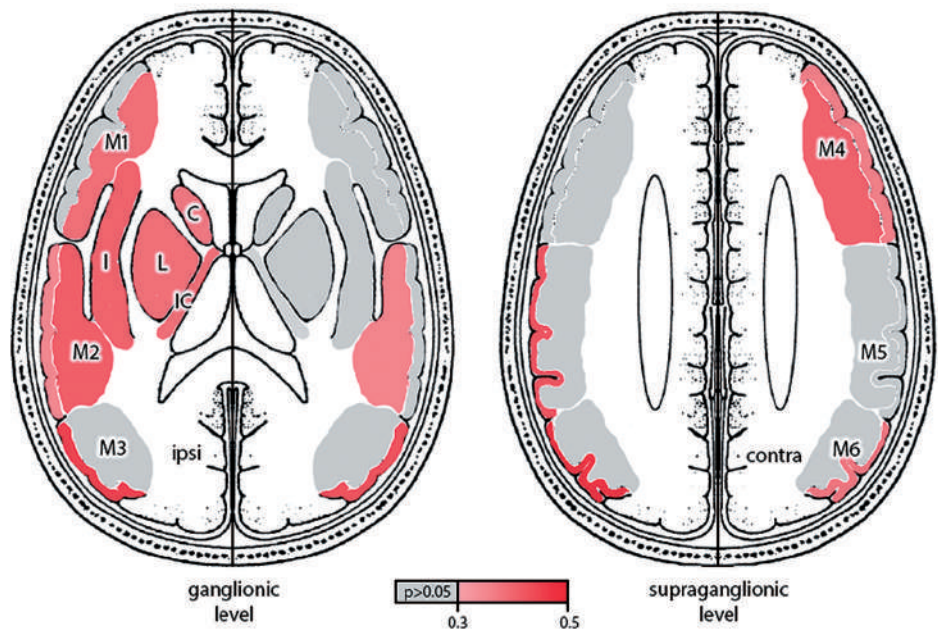


Рис. 2. Пространственный паттерн взаимосвязи между скоростью мозгового кровотока и результатом шкалы Рэнкин. Градиент красного отражает силу отрицательной корреляции по значению коэффициента Спирмана. Серым цветом отмечены зоны, в которых корреляция статистически не значима. Зонирование мозга произведено в соответствии со шкалой ASPECTS: выделены регионы кровоснабжения средней мозговой артерии (M1-M6), хвостатое ядро (C), островок (I), внутренняя капсула (IC) и чечевицеобразное ядро (L). В зонах M1-M6 отдельно отмечено корковое и подкорковое вещество. Ipsil – ипсилатеральное полушарие. Contra – контралатеральное полушарие.

Fig. 2. The spatial pattern of the relationship between the cerebral blood flow and the result of the Rankin scale. The gradient of the red value is a negative correlation on the value of the Spearman coefficient. Gray marks the zones in which the correlation is not statistically significant. The brain is zoned according to the scale ASPECTS: isolated regions of the blood supply to the middle cerebral artery (M1-M6), caudate nucleus (C), insula (I), internal capsule (IC) and lenticular nucleus (L). In M1-M6 there is a separate cortical and subcortical matter. Ipsil - ipsilateral hemisphere. Contra - contralateral hemisphere.