

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

44 (3) • Март 2016

ISSN 2072-0505

Проблемы свертывающей системы
крови и тромбоэмболические
осложнения в остром периоде инсульта

Тремография как метод
оценки эффективности лечения
эссенциального тремора

Анализ эффективности терапии
интерфероном-бета-1b и натализумабом
у пациентов с ремитирующим
рассеянным склерозом

Динамика развития аномалий
в подкорковом зрительном центре
головного мозга при раннем
нарушении бинокулярного опыта

Оптимизация реабилитации пациента
в остром периоде инсульта на основе
механотерапии и когнитивной стимуляции
с использованием планшетных технологий

Комплексная нейрореабилитация
пациентов с постинсультным парезом
руки с применением нейроинтерфейса
«мозг – компьютер» + экзоскелет»

Модифицируемые факторы риска
инсульта у пациентов малого
городского поселения

Личностный профиль пациентов
с начальными проявлениями
болезни Паркинсона

ТЕМА НОМЕРА:

БОЛЕЗНИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

www.cocarnit.ru

КОКАРНИТ

Трифосаденин	10 мг
Кокарбоксилаза (В ₁)	50 мг
Никотинамид (РР)	20 мг
Цианокобаламин (В ₁₂)	500 мкг



ИСТОЧНИК ЭНЕРГИИ ОРГАНИЗМА

-ПРЕПЯТСТВУЕТ ДЕМИЕЛИНИЗАЦИИ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН

-УЛУЧШАЕТ НЕРВНУЮ ПРОВОДИМОСТЬ

-УМЕНЬШАЕТ СТЕПЕНЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА

-ОКАЗЫВАЕТ НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКИЙ, РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ И АНТИГИПОКСАНТНЫЙ ЭФФЕКТЫ

-СНИЖАЕТ СУБЪЕКТИВНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

-УЛУЧШАЕТ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

ЛП-002839



WORLD MEDICINE

Pharmaceutical Company

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.
Периодичность – 8 выпусков в год
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 44 • № 3 • Март 2016

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Палеев Филипп Николаевич, д-р мед. наук, проф., проф. РАН
Москва, Российская Федерация

Заместитель главного редактора

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна
Москва, Российская Федерация

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Агафонов Борис Валентинович, канд. мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

Де Херт Стефан, д-р, проф.

Гент, Бельгия

Калинин Ариан Павлович, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

Краснопольский Владислав Иванович, академик РАН,

д-р мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

Круглов Евгений Ефимович, д-р мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

Кушлинский Николай Евгеньевич, чл.-кор. РАН,

д-р мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

Майр Йоханнес, д-р, проф.

Базель, Швейцария

Онопrienко Геннадий Алексеевич, чл.-кор. РАН,

д-р мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

Палеев Николай Романович, академик РАН, д-р мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

Райниш Уолтер, д-р, проф.

Гамильтон, Канада

Шабалин Владимир Николаевич,

академик РАН, д-р мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

Шахова Наталия Михайловна, д-р мед. наук, проф.

Нижний Новгород, Российская Федерация

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Ватазин Андрей Владимирович, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Вишнякова Мария Валентиновна, д-р мед. наук
Москва, Российская Федерация

Волошин Виктор Парфентьевич, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Герасименко Марина Юрьевна, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Древаль Александр Васильевич, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Егоров Виктор Иванович, д-р мед. наук
Москва, Российская Федерация

Котов Сергей Викторович, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Куликов Дмитрий Александрович, канд. мед. наук
Москва, Российская Федерация

Мазурин Валентин Сергеевич, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук
Москва, Российская Федерация

Рогаткин Дмитрий Алексеевич, д-р техн. наук
Москва, Российская Федерация

Руденко Михаил Владимирович, канд. мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Рябцева Алла Алексеевна, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Урсова Наталия Игоревна, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Федорова Светлана Ивановна, канд. мед. наук
Москва, Российская Федерация

Шатохина Светлана Николаевна, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Подписной индекс 81988
Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе
Российского индекса научного цитирования
(РИНЦ): www.elibrary.ru

© 2016 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных тех-
нологий и массовых коммуникаций. Свидетель-
ство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» с 2001 г. вхо-
дит в Перечень ведущих российских рецензируе-
мых научных журналов, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты
диссертаций на соискание ученых степеней док-
тора и кандидата наук, Высшей аттестационной
комиссии (ВАК)

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или размно-
жение каким-либо способом статей и иллюстра-
ций допускается только с письменного разреше-
ния редакции.

Адрес редакции:

129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8

Тел.: +7 (495) 688 32 41

E-mail: o_pargara@monikiweb.ru

www.almcinmed.ru, www.monikiweb.ru/node/15

ТЕМА НОМЕРА:

БОЛЕЗНИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Содержание

Оригинальные статьи

Силина Е.В., Румянцева С.А., Кабаева Е.Н., Ступин В.А.
Проблемы свертывающей системы крови и тромбоэмболические осложнения в остром периоде инсульта 270

Фролов А.А., Бирюкова Е.В., Бобров П.Д., Курганская М.Е., Павлова О.Г., Кондур А.А., Турбина Л.Г., Котов С.В.
Эффективность комплексной нейрореабилитации пациентов с постинсультным парезом руки с применением нейроинтерфейса «мозг – компьютер» + экзоскелет» 280

Козьяйкин В.В., Исакова Е.В.
Модифицируемые факторы риска инсульта у пациентов малого городского поселения 287

Арустамян Р.Р., Адамян Л.В., Шифман Е.М., Овезов А.М.
Острые нарушения мозгового кровообращения во время беременности, родов и в послеродовом периоде 295

Лопина Е.А.
Оценка показателей функции почек у пациентов, страдающих артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в зависимости от целевого уровня систолического артериального давления в восстановительном периоде инсульта 301

Якушина Т.И., Котов С.В., Якушин М.А., Белова Ю.А., Кучина Н.В., Андрюхина О.М.
Сравнительный анализ эффективности терапии интерфероном-бета-1b и натализумабом у пациентов с ремитирующим рассеянным склерозом 308

Лиждвой В.Ю., Оспельникова Т.П., Котов С.В.
Влияние нейтрализующих антител к интерферону-бета на прогрессирование рассеянного склероза 318

Кильдюшевский А.В., Котов С.В., Сидорова О.П., Бородин А.В.
Динамика фактора некроза опухоли-альфа при лечении больных рассеянным склерозом методом трансиммунизации 324

Богданов Р.Р., Борисова С.Ю., Котов С.В., Заварзина О.О.
Личностный профиль пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона 329

Захаров Д.В., Ярыгина Ю.В., Михайлов В.А., Богачева В.А., Хубларова Л.А.
Исследование эффективности лечения эссенциального тремора с использованием треморографии 336

Шатохина С.Н., Кузнецова Н.А.
Структуры спинномозговой жидкости в диагностике и оценке эффективности лечения больных нейросифилисом 345

Алексеев С.В., Шкорбатова П.Ю.
Динамика развития аномалий в подкорковом зрительном центре головного мозга при раннем нарушении бинокулярного опыта 351

Клинические наблюдения

Котов А.С., Матюк Ю.В., Бунак М.С., Борисова М.Н., Пантелеева М.В., Шаталин А.В.
Агрессивное течение рассеянного склероза у подростка: описание клинического случая 358

Котов А.С., Елисеев Ю.В., Семенова Е.И., Токарева Ю.В., Романова М.В., Бунак М.С., Рудакова И.Г.
Эпилептический статус у пациентки с энцефалитом Расмуссена 363

Шергешев В.И., Плясова Ю.В., Котов С.В., Исакова Е.В., Сташук Г.А.
Оптимизация реабилитационного процесса у пациента в остром периоде инсульта на основе механотерапии и когнитивной стимуляции с использованием планшетных технологий 369

Приложение*

Достижение отечественной фармацевтической индустрии (К 20-летию применения Мексидола в клинической практике) III

Котов С.В., Рудакова И.Г.
Диабетическая полиневропатия: от патогенеза к лечению и профилактике VI

* Статьи в данном разделе публикуются на правах рекламы

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 44 • Number 3 • March 2016

EDITOR-IN-CHIEF

Paleev Filipp Nikolaevich, MD, PhD, Prof. of Russ. Acad. Sci.
Moscow, Russian Federation

Deputy Chief Editor

Molochkov Anton Vladimirovich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Managing Editor

Parpara Olesya Anatol'evna
Moscow, Russian Federation

EDITORIAL COUNCIL

Agafonov Boris Valentinovich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

De Hert Stefan, MD, PhD, Prof.
Ghent, Belgium

Kalinin Arian Pavlovich, Corr. member of Russ. Acad. Sci.,
MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Krasnopolskiy Vladislav Ivanovich, Member of Russ. Acad. Sci.,
MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Kruglov Evgeniy Efimovich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Kushlinskii Nikolay Evgen'evich, Corr. member of Russ. Acad. Sci.,
MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Mayr Johannes, MD, PhD, Prof.
Basel, Switzerland

Onoprienko Gennadiy Alekseevich, Corr. member of Russ. Acad. Sci.,
MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Paleev Nikolay Romanovich, Member of Russ. Acad. Sci.,
MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Reinisch Walter, MD, PhD, Prof.
Hamilton, Canada

Shabalin Vladimir Nikolaevich, Member of Russ. Acad. Sci.,
MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Shakhova Nataliya Mikhaylovna, MD, PhD, Prof.
Nizhniy Novgorod, Russian Federation

EDITORIAL BOARD

Belousova Elena Aleksandrovna, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Vatazin Andrey Vladimirovich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Vishnyakova Mariya Valentinovna, MD, PhD
Moscow, Russian Federation

Voloshin Viktor Parfent'evich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Gerasimenko Marina Yur'evna, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Dreval' Aleksandr Vasil'evich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Egorov Viktor Ivanovich, MD, PhD
Moscow, Russian Federation

Kotov Sergey Viktorovich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Kulikov Dmitriy Aleksandrovich, MD, PhD
Moscow, Russian Federation

Mazurin Valentin Sergeevich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Ovezov Aleksey Muradovich, MD, PhD
Moscow, Russian Federation

Rogatkin Dmitriy Alekseevich, PhD
Moscow, Russian Federation

Rudenko Mikhail Vladimirovich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Ryabtseva Alla Alekseevna, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Ursova Nataliya Igorevna, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Fedorova Svetlana Ivanovna, MD, PhD
Moscow, Russian Federation

Shatokhina Svetlana Nikolaevna, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Subscription index 81988

in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific
Citation (RISC): www.elibrary.ru

© 2016 MONIKI

www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications. Registration certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is included in the List of leading referred journals, recommended by VAK (Higher Attestation Committee) for publication of scientific results of dissertations for the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible for claims made in the advertisements published in the journal.

All articles published in this journal are protected by copyright, which covers the exclusive rights to reproduce and distribute the article. No material published in this journal may be reproduced photographically or stored on microfilm, in electronic data base, on video discs, etc., without first obtaining written permission from the publisher (respective of the copyright owner if other than MONIKI).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2-8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_parpara@monikiweb.ru

www.almclinmed.ru, www.monikiweb.ru/node/15

TOPIC OF THE ISSUE:
DISEASES OF THE NERVOUS SYSTEM

Almanac of Clinical Medicine.
2016 March; 44 (3)

SCIENCE EDITOR
Kotov Sergey Viktorovich, MD, PhD, Prof.

Content

Articles

- Silina E.V., Rumyantseva S.A., Kabaeva E.N., Stupin V.A.*
Blood coagulation problems and thromboembolic complications in the acute stage of stroke 270
- Frolov A.A., Biryukova E.V., Bobrov P.D., Kurganskaya M.E., Pavlova O.G., Kondur A.A., Turbina L.G., Kotov S.V.*
Efficacy of complex neurorehabilitation of patients with a post-stroke arm paresis with the use of a brain-computer interface + exoskeleton system 280
- Kozyaykin V.V., Isakova E.V.*
Modifiable risk factors of the stroke in patients of a small town 287
- Arustamyan R.R., Adamyan L.V., Shifman E.M., Ovezov A.M.*
Acute cerebrovascular accidents in pregnancy, labor and postpartum 295
- Lopina E.A.*
Assessment of parameters of renal function in patients with arterial hypertension and abdominal obesity with a history of acute cerebrovascular accident, depending on the target levels of systolic blood pressure in the recovery period of the stroke 301
- Yakushina T.I., Kotov S.V., Yakushin M.A., Belova Yu.A., Kuchina N.V., Andryukhina O.M.*
A comparative analysis of efficacy of interferon beta 1-b and natalizumab treatment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis 308
- Lizhdvoy V.Yu., Ospel'nikova T.P., Kotov S.V.*
The influence of neutralizing antibodies to interferon-beta on progression of multiple sclerosis 318
- Kil'dyushevskiy A.V., Kotov S.V., Sidorova O.P., Borodin A.V.*
Changes in tumor necrosis factor alfa during treatment of patients with multiple sclerosis by transimmunization method 324

- Bogdanov R.R., Borisova S.Yu., Kotov S.V., Zavarzina O.O.*
The personality profile of patients with early manifestations of Parkinson's disease 329
- Zakharov D.V., Yarygina Yu.V., Mikhaylov V.A., Bogacheva V.A., Khublarova L.A.*
A study of efficacy of treatment for essential tremor using tremorography 336
- Shatokhina S.N., Kuznetsova N.A.*
The structures of cerebrospinal fluid in diagnostics and treatment efficacy assessment in patient with neurosyphilis 345
- Alekseenko S.V., Shkorbatova P.Yu.*
The time course of abnormalities in the brain subcortical visual centre following early impairment of binocular experience 351

Clinical cases

- Kotov A.S., Matyuk Yu.V., Bunak M.S., Borisova M.N., Panteleeva M.V., Shatalin A.V.*
Aggressive course of multiple sclerosis in an adolescent: a case study 358
- Kotov A.S., Eliseev Yu.V., Semenova E.I., Tokareva Yu.V., Romanova M.V., Bunak M.S., Rudakova I.G.*
Status epilepticus in a patient with Rasmussen's encephalitis 363
- Shergeshev V.I., Plyasova Yu.V., Kotov S.V., Isakova E.V., Stashuk G.A.*
An optimization of rehabilitation procedure in a patient with an acute stroke based on mechanotherapy and cognitive stimulation with the use of tablet PC technology 369

Supplement*

*Special advertising section

Дорогие читатели!



Неврологические болезни занимают ведущее место среди всех заболеваний человека. Нервная система – основной орган, познающий мир, реагирующий на внешние воздействия и планирующий наши ответы. Это и «дирижер», управляющий всем комплексом органов и систем. Болезни нервной системы характеризуются высокой социальной значимостью, поскольку многие из них временно или необратимо приводят к нарушению ролевой функции человека как члена семьи, трудового коллектива или общества в целом, его способности общаться, передвигаться, участвовать в трудовом процессе. Жалобы и симптомы так называемого неврологического характера часто появляются при различных соматических заболеваниях. С этим многообразием функций нервной системы и еще большим полиморфизмом нарушений этих функций связаны сложности диагностики, лечения и профилактики неврологических расстройств.

Текущий номер журнала «Альманах клинической медицины» посвящен преимущественно органическим заболеваниям. Основное внимание уделено ведению и реабилитации больных после инсульта, одной из самых социально значимых болезней, распространенность которой в нашей стране превышает аналогичный показатель некоторых государств вдвое и более. Что касается новых подходов к этой детально исследованной проблеме, сейчас большой интерес вызывают методы восстановления нарушенных после инсульта функций, как двигательных, так и когнитивных. Последним, к сожалению, всегда придавалось небольшое значение.

В ряде статей отображены актуальные аспекты управления нейродегенеративными заболеваниями. По мере снижения инфекционной заболеваемости и успешного внедрения программы по оказанию медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями происходит увеличение продолжительности жизни. Однако старение населения сопровождается усилением отрицательного вклада нейродегенераций в здоровье. Эта тенденция, ранее отмеченная в США и Западной Европе, распространилась и на Россию. Несмотря на то что большинство из этих болезней пока неизлечимы, современные методы поддерживающей терапии и реабилитации позволяют сохранять приемлемый уровень качества жизни у пациентов и их родственников.

Еще одна важная тема номера – воспалительные заболевания нервной системы. Основной пул статей этого раздела обсуждает проблему рассеянного склероза – заболевания, которым страдают люди молодого и среднего возраста. В одной из публикаций поднимается вопрос диагностики, казалось бы, давно побежденной болезни – нейро-сифилиса. Актуальность работы обусловлена не только увеличением частоты скрытых и поздних форм этой нейроинфекции, но и стертой клинической и диагностической признаками.

Надеюсь, что статьи, посвященные этим и другим вопросам клинической и экспериментальной неврологии, будут интересны как практическим врачам, так и научным работникам.

Главный редактор журнала
«Альманах клинической медицины»
Директор ГБУЗ МО МНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,
доктор медицинских наук, профессор,
профессор РАН

Ф.Н. Палеев



Проблемы свертывающей системы крови и тромбоемболические осложнения в остром периоде инсульта

Силина Е.В.¹ • Румянцева С.А.² • Кабаева Е.Н.¹ • Ступин В.А.²

Силина Екатерина Владимировна – д-р мед. наук, профессор кафедры патологии человека Института профессионального образования¹
✉ 119311, г. Москва, проспект Вернадского, 9/10–339, Российская Федерация. Тел.: +7 (916) 710 12 65. E-mail: silinaekaterina@mail.ru

Румянцева Софья Алексеевна – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей²

Кабаева Екатерина Николаевна – аспирант кафедры патологии человека Института профессионального образования¹

Ступин Виктор Александрович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 1 лечебного факультета²

Актуальность. Высокая распространенность инсульта и сохраняющаяся летальность, в том числе у каждого четвертого больного за счет тромбоемболических осложнений, обуславливают необходимость продолжать поиск клинически точных и технологически удобных методов своевременного контроля за состоянием свертывающей/антисвертывающей системы и прогнозирования развития венозных тромбозов и тромбоемболий. **Цель** – улучшение результатов диагностики и лечения больных с острым инсультом различного характера на основании изучения системы гемостаза и механизмов развития венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО). **Материал и методы.** В исследование включены 145 пациентов с острым церебральным инсультом (средний возраст $69 \pm 13,2$ года; 75 мужчин и 70 женщин), госпитализированных в нейрореанимационное отделение в период от 6 до 24 часов от начала заболевания с верифицированным с помощью спиральной компьютерной томографии диагнозом. У 104 (71,7%) пациентов инсульт был ишемическим, у 41 (28,3%) – геморрагическим. Все пациенты при госпитализации имели различную степень депрессии сознания. Всем больным проведен комплексный мониторинг в динамике, включающий компьютерную томографию, общий и неврологический осмотр, оценку неврологического и функционального статусов, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование конечностей, исследование гемостаза скрининговым методом и прямым методом «Тромбодинамика». **Результаты.** В 95% случаев выявлены факторы риска ВТЭО, которые развились у 40 (27,6%)

пациентов. Самым частым осложнением была тромбоемболия легочной артерии – 90% случаев ВТЭО (24,8% от всех 145 больных). С развитием ВТЭО коррелировала госпитальная летальность ($r=0,384$; $p<0,01$), составившая 44,1% ($n=64$). Исход ишемического инсульта в основном зависел от развития ВТЭО (ВТЭО были у 58,5% умерших пациентов с ишемическим инсультом и у 26,1% с геморрагическим инсультом) и других отягощающих его течение осложнений, а исход геморрагического инсульта предопределял размер очага, коррелирующий с тяжестью клинической симптоматики. Продемонстрирована низкая информативность скрининговых показателей коагулограммы в отношении состояния гемостаза. Развитие ВТЭО коррелировало с невыраженной гиперкоагуляцией в первые дни заболевания, сменяющейся в короткие сроки на гипокоагуляцию, что информативно определялось с помощью теста «Тромбодинамика». **Заключение.** Учитывая высокую частоту развития ВТЭО у пациентов с тяжелым инсультом наряду с низкой информативностью скрининговых показателей коагулограммы, целесообразно применение прямых методов исследования гемодинамики и индивидуализированного подхода к проведению профилактической и лечебной антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: инсульт, венозные тромбоемболические осложнения, тромбоемболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен, исход, антикоагулянтная терапия, тромбодинамика

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-270-279

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

² ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация



В последнее десятилетие во всех странах мира отмечено увеличение продолжительности жизни, что сопряжено с ростом количества пациентов с сердечно-сосудистыми катастрофами. Если вопросам профилактики и лечения пациентов с инфарктом миокарда посвящено много работ [1–4], то тромбоэмболическим осложнениям у больных с церебральным инсультом до сих пор многие неврологи не уделяют должного внимания. Учитывая, что по данным территориально-популяционного регистра церебральный инсульт ежегодно поражает более 600 тыс. россиян, при этом уровень инвалидизации не опускается ниже 70–80% [5–8], проблема инсульта представляется важнейшей медико-социальной задачей, а поиск путей улучшения результатов лечения – приоритетным направлением.

Прогноз и исход церебрального инсульта определяется не только характером, объемом и локализацией поражения головного мозга, сопутствующей соматической патологией, но и присоединением экстрацеребральных осложнений в остром периоде заболевания. Из них к числу лидирующих относятся венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) [9–13]. В отсутствие профилактических мероприятий у 75% больных развиваются тромбозы глубоких вен нижних конечностей или усугубляется тяжесть тромбозов, имевших место у таких пациентов в преморбидном состоянии [14–15]. При инсульте ВТЭО выступают третьей по частоте причиной смерти с долей от 8 до 31% [16–18].

Цель настоящего исследования – улучшение результатов диагностики и лечения больных с острым инсультом различного характера на основании изучения системы гемостаза и механизмов развития ВТЭО.

Материал и методы

В проспективное клиничко-инструментальное исследование вошли 145 пациентов с острым церебральным инсультом (средний возраст $69 \pm 13,2$ года; 75 мужчин и 70 женщин), госпитализированных в нейрореанимационное отделение в период от 6 до 24 часов от начала заболевания с верифицированным с помощью спиральной компьютерной томографии диагнозом. У 104 (71,7%) пациентов был ишемический инсульт, у 41 (28,3%) – геморрагический инсульт. В исследование включались только тяжелые пациенты, имевшие при госпитализации различную степень депрессии сознания – от сонливости до комы (по шкале комы Глазго от 6 до 14 баллов),

а также с выраженностью неврологической симптоматики по NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale – Шкала инсульта Национального института здоровья) не менее 6 баллов (табл. 1).

По данным спиральной компьютерной томографии, проводимой при госпитализации в период от 7 до 24,5 часа от начала появления клинических симптомов заболевания, объем инсульта варьировал в широких пределах и в среднем составил 13 см^3 (средний объем ишемического инсульта – $59,08 \pm 9,5 \text{ см}^3$ (медиана – $11,3 \text{ см}^3$), геморрагического инсульта – $30,26 \pm 7,3 \text{ см}^3$ (медиана – $32,37 \text{ см}^3$)).

Согласно стандартам оказания медицинской помощи всем больным в отсутствие противопоказаний назначалась антикоагулянтная терапия – нефракционированный гепарин (по 5 тыс. ЕД 3–6 раз в сутки) и/или низкомолекулярные гепарины (надропарин кальция по 0,3 мл 2 раза в сутки или эноксипарин натрия по 0,4 мл 2 раза в сутки). Использовались разные схемы: назначение только нефракционированного гепарина на весь период госпитализации, назначение только низкомолекулярных гепаринов и смена терапии низкомолекулярным гепарином на нефракционированный гепарин. Больным с ишемическим инсультом антикоагулянтная терапия проводилась с первых суток заболевания, при геморрагическом инсульте – с 3–5-х суток. Помимо лекарственной профилактической терапии ВТЭО использовали эластическую компрессию (эластическое бинтование, компрессионный трикотаж).

Всем больным проведен комплексный клиничко-инструментальный мониторинг в динамике, который включал в себя следующие обследования: общий осмотр, анализ жалоб и медицинской документации; нейровизуализационное исследование (спиральная компьютерная томография); оценку факторов риска ВТЭО (шкала Wells 2000, индивидуализированный подход к расчету риска ВТЭО); оценку неврологического статуса (шкала NIHSS); оценку функционального статуса (шкала Рэнкина, индекс Бартел); рентгенографию органов грудной клетки; ультразвуковое исследование конечностей, спиральную компьютерную ангиопульмонографию (по показаниям); исследование гемостаза скрининговым методом коагулограммы; исследование гемостаза прямым методом «Тромбодинамика».

Метод «Тромбодинамика» основан на видеомикроскопии фибринового сгустка, растущего от имитированной поврежденной сосудистой стенки. Тест является чувствительным как к состояниям гипокоагуляции, так и к прокоагулянтным

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом

Характеристика	Пациенты с ишемическим инсультом (n = 104)	Пациенты с геморрагическим инсультом (n = 41)	p (критерий χ^2)	Всего (n = 145)
Пол, %: мужчины / женщины	49/51	58,5/41,5	0,199	51,7/48,3
Возраст, годы*	71,9 ± 11,03	61,3 ± 14,5	0,001	69,0 ± 13,2
Повторное острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	63 (60,6)	4 (9,8)	0,001	67 (46,2)
Артериальная гипертензия, n (%)	102 (98,1)	37 (90,2)	0,054	139 (95,9)
Мерцательная аритмия, n (%)	64 (61,5)	18 (43,9)	0,041	82 (56,6)
Сахарный диабет, n (%)	43 (42,2)	15 (34,9)	0,137	58 (40)
Сердечная недостаточность, n (%)	51 (49)	12 (29,3)	0,023	63 (43,4)
Уровень сознания, n (%): сонливость оглушение сопор кома	73 (70,2) 25 (24) 5 (4,8) 1 (1)	19 (43,3) 11 (26,8) 7 (17,1) 4 (9,8)	0,001	92 (63,4) 36 (24,9) 12 (8,3) 5 (3,4)
Тяжесть инсульта по NIHSS, n (%): тяжелый (12–21 балл) средней тяжести (7–11 баллов)	44 (42,3) 60 (57,7)	25 (61) 16 (39)	0,034	69 (47,6) 76 (52,4)
Объем инсульта, n (%): < 10 см ³ 10–30 см ³ > 30 см ³	39 (37,5) 18 (17,3) 47 (45,2)	6 (14,6) 20 (48,8) 15 (36,6)	0,356	45 (31) 38 (26,2) 62 (42,8)

*Данные представлены в виде средней величины и стандартного отклонения (M ± m)

изменениям. Ключевой момент исследования базируется на активации свертывания от поверхности кюветы, на которую нанесено структурированное нанопокрывтие из молекул тканевого фактора, запускающего процесс роста фибринового сгустка. Метод позволяет воссоздать и визуализировать пространственный процесс образования сгустка от стенки сосуда вглубь его просвета, фиксируемый цифровой камерой. Оценка состояния гемостаза проводилась по следующим маркерам теста «Тромбодинамика»: скорость роста сгустка, время задержки роста сгустка, плотность и размер сгустка, образование спонтанных сгустков, которых в норме нет [19, 20].

Для статистической обработки результатов исследования использовали программное обеспечение SPSS17.0 и Statistica 6.0. Качественные переменные сравнивали с помощью теста χ^2 (анализ таблиц сопряженности), две независимые непараметрические выборки – при помощи критерия Манна – Уитни, для множественного сравнения применяли критерий Краскелла – Уоллиса. Для

определения взаимосвязи показателей тромбодинамики с клинико-лабораторными признаками и исходом заболевания проведен корреляционный анализ по методам Пирсона и Спирмана. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе исследования выявлено, что у 95% больных острым инсультом имелось сочетание различных факторов риска развития венозных тромбозов. Лидирующими оказались возраст более 65 лет (77,2%), гемиплегия и глубокий парез (70,3%), ассоциированная с длительной иммобилизацией мерцательная аритмия (56,6%), сердечная недостаточность (43,4%), ВТЭО в анамнезе (21,4%), установка центрального венозного катетера (32,5%) и искусственная вентиляция легких (13,2%). Хроническая венозная недостаточность и отеки нижних конечностей зарегистрированы у каждого второго пациента (49,1%). Высокий риск ВТЭО по шкале Wells определялся у 46,2% пациентов, средний – 27,6%, низкий – 26,2%, при этом



риск развития ВТЭО при ишемическом и геморрагическом инсульте был статистически сопоставим ($p > 0,05$).

Проведенное прижизненное комплексное клинко-инструментальное исследование, а также данные аутопсии позволили установить, что у 27,6% пациентов с тяжелым инсультом (29,8% при ишемическом и 22% при геморрагическом инсульте) преимущественно на 2–3-й неделе госпитализации развились клинические признаки ВТЭО, приведшие к летальному исходу на стационарном этапе в 75% случаев. Самым частым видом ВТЭО была тромбоэмболия легочной артерии (90% от ВТЭО; 24,8% от всех 145 больных). При этом многие ВТЭО первоначально были диагностированы как пневмония, сердечная недостаточность и другие маскирующие патологии. Два случая тромбоэмболии легочной артерии были диагностированы только при аутопсии, при жизни расценивались как пневмония.

На госпитальном этапе умерли 64 (44,1%) пациента, из них 41 (39,4%) с ишемическим и 23 (56,1%) с геморрагическим инсультом ($p = 0,05$). С развитием ВТЭО прямо коррелировала госпитальная летальность ($r = 0,384$; $p < 0,01$). У 46,9% умерших были ВТЭО. Сроки госпитальной летальности варьировали от 1 до 65 суток. Самая высокая летальность зарегистрирована на 8–22-й день ($n = 39$; 60,9% от 64 умерших и 26,9% от всех 145 пациентов, включенных в исследование), то есть на 2-й и 3-й неделе госпитализации, как и сроки развития ВТЭО.

Согласно патологоанатомическим данным, самой частой причиной смерти было основное заболевание и ассоциированные с ним осложнения (отек головного мозга, изменения объема повреждения, повторная ишемия и кровоизлияние), это было установлено в 18 случаях (28,1% от общей летальности; 12,4% от всех 145 включенных в исследование пациентов). Тромбоэмболия легочной артерии как причина смертельного исхода зафиксирована в 14 (21,9%) случаях, что составляет 35% от общего числа больных с развитием ВТЭО и 46,6% от всех летальных исходов пациентов с наличием тромбозов и эмболий. Синдром полиорганной недостаточности как непосредственная причина смерти зарегистрирован в 23,4% наблюдений. На долю инфекционных осложнений пришлось 20,3% летальных исходов, лидирующая позиция среди которых принадлежит пневмониям, причем данная форма экстрацеребральной патологии встречалась у 62,5% умерших пациентов. У 80% больных с ВТЭО выявлена пневмония различных степеней тяжести, что в 2,7 раза больше

частоты встречаемости данного осложнения в группе больных без ВТЭО ($p < 0,001$). У умерших пациентов с ВТЭО данное осложнение встречалось в 80% случаев, что в 1,3 раза чаще, чем в группе умерших больных без развития ВТЭО ($p < 0,05$). На долю других причин летальных исходов (инфаркт миокарда, прогрессирование тяжелой хронической недостаточности левых отделов сердца с вовлечением правых отделов сердца, тяжелое течение бронхиальной астмы, декомпенсация хронической почечной недостаточности) пришлось 6,3% случаев (рис. 1).

Установлено, что исход ишемического инсульта в основном зависел от развития ВТЭО и других отягощающих его течение осложнений, а исход геморрагического инсульта предопределял размер очага, коррелирующий с тяжестью клинической симптоматики. Так, ВТЭО были у 58,5% умерших пациентов с ишемическим инсультом и у 26,1% – с геморрагическим, что в 2,5 раза меньше. У пациентов с геморрагическим инсультом летальность при больших гематомах ($> 30 \text{ см}^3$) была вдвое выше, чем при гематомах менее 30 см^3 , а при ишемическом инсульте данное различие было значимо меньше. Установлено также, что летальность при инсульте различного характера, сопровождающемся развитием ВТЭО, растет пропорционально морфологическому объему очага инсульта (рис. 2, 3).

Анализ динамики скрининговых показателей коагулограммы продемонстрировал гиперкоагуляцию на 1-е сутки, зарегистрированную у большинства больных по показателям активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), международного нормализованного отношения, фибриногена. На 3-и сутки

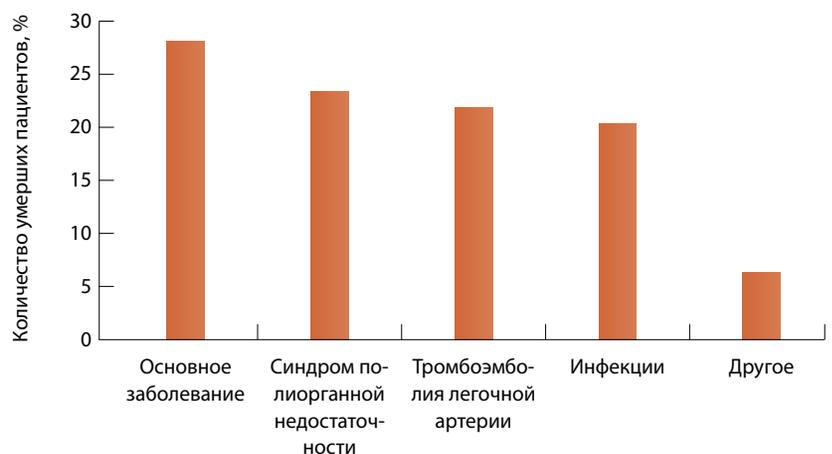


Рис. 1. Структура летальности у больных острым нарушением мозгового кровообращения по данным патологоанатомических диагнозов ($n = 64$)

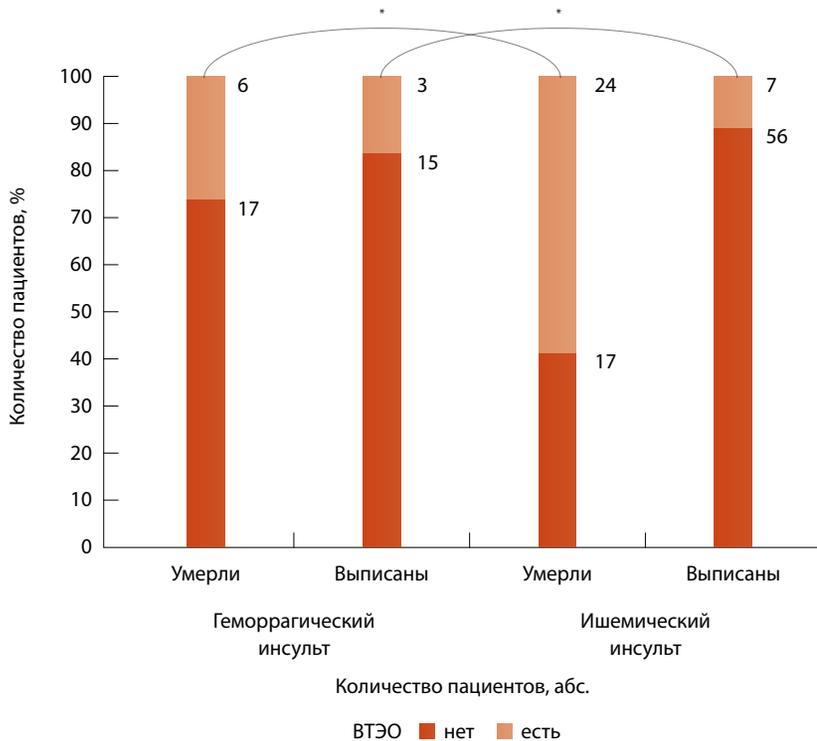


Рис. 2. Госпитальный исход при ишемическом и геморрагическом инсульте в зависимости от развития венозных тромбозов (ВТЭО); * $p < 0,05$ (критерий χ^2) – статистически значимое различие показателей между группами умерших пациентов с геморрагическим и ишемическим инсультом, между группами выписанных пациентов с геморрагическим и ишемическим инсультом, а также между группами умерших и выписанных пациентов с ишемическим инсультом

гиперкоагуляция сохранялась, но была менее выраженной. К 7-му дню установлена нормализация средних значений скрининговых показателей гемостаза, а к 14-м суткам инсульта отмечена незначимая тенденция к гипокоагуляции. Несмотря на сохраняющуюся динамику от гиперкоагуляции к гипокоагуляции, средние показатели протромбинового времени и протромбинового индекса (ПТИ) были в пределах нормальных значений на протяжении всего периода наблюдения.

Анализ динамики стандартных показателей коагулограммы у пациентов с ВТЭО и без таковых показал, что в большей степени гиперкоагуляция была у пациентов с развившимися ВТЭО. Достоверные статистически значимые различия были установлены на 1-е сутки по показателю АЧТВ и на 1-е и 3-и сутки – по ПТИ. Несмотря на полученные различия анализ 95% доверительного интервала показателей не выявил прогностически значимых различий, выше или ниже которых можно предположить развитие ВТЭО. На 14-е сутки зарегистрирован диссонанс коагуляционного потенциала, в частности, по показателю АЧТВ – тенденция к гиперкоагуляции, а по ПТИ – к гипокоагуляции (рис. 4).

Важно отметить, что у 9% больных в стационаре развились различные геморрагические осложнения, преимущественно на 2–3-й неделе. По показателю ПТИ тенденция к гипокоагуляции

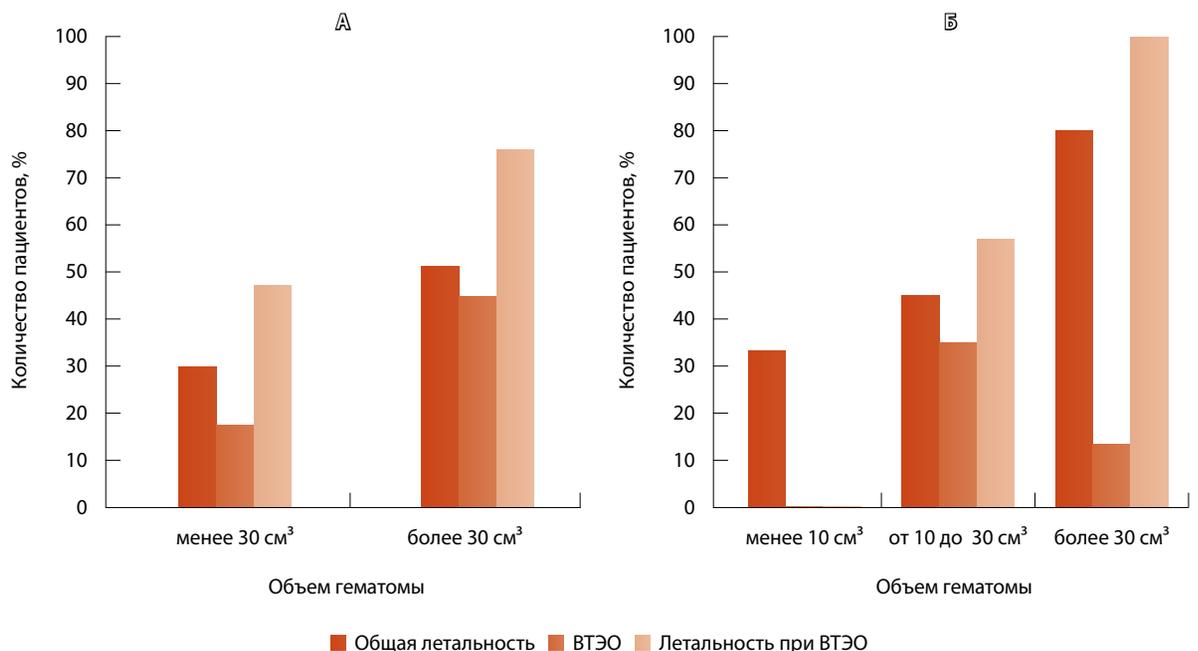


Рис. 3. Зависимость характера (А – ишемический инсульт, Б – геморрагический инсульт), исхода и объема инсульта от развития венозных тромбозов (ВТЭО)



прослеживалась на 7–14-е сутки. Так, у пациентов без ВТЭО и геморрагических осложнений ПТИ был ниже нормы на 7-е сутки в 38% наблюдений, а на 14-е сутки – в 46%. При развитии ВТЭО гипокоагуляция зарегистрирована на 14-е сутки в 53% наблюдений, а у пациентов с геморрагическими осложнениями – на 14-е сутки в 60%. Остальные показатели, включая АЧТВ, были мало информативны в отношении гипокоагуляции.

Прямой метод исследования «Тромбодинамика» определял на 1-е и 3-и сутки гиперкоагуляцию, сменяющуюся гипокоагуляцией на 7-е и 14-е сутки. Образование спонтанных сгустков, которых в норме быть не должно, зарегистрировано у 10–24% больных на протяжении всего исследования, при этом наибольшая частота отмечена на 3-и сутки исследования (табл. 2).

Согласно результатам прямого теста «Тромбодинамика», у пациентов с ВТЭО выраженность гиперкоагуляции на 1-е сутки была меньше, чем у пациентов без ВТЭО, в частности показатель скорости роста сгустка в среднем был на 21% меньше у пациентов без ВТЭО ($p < 0,05$). Установлено, что развитие ВТЭО при инсульте коррелирует со скоростью смены гиперкоагуляции на гипокоагуляцию. Наиболее информативным был показатель скорости роста сгустка: на 1-е сутки у 40% пациентов с ВТЭО он был в пределах нормы, у 12% – на уровне гиперкоагуляции,

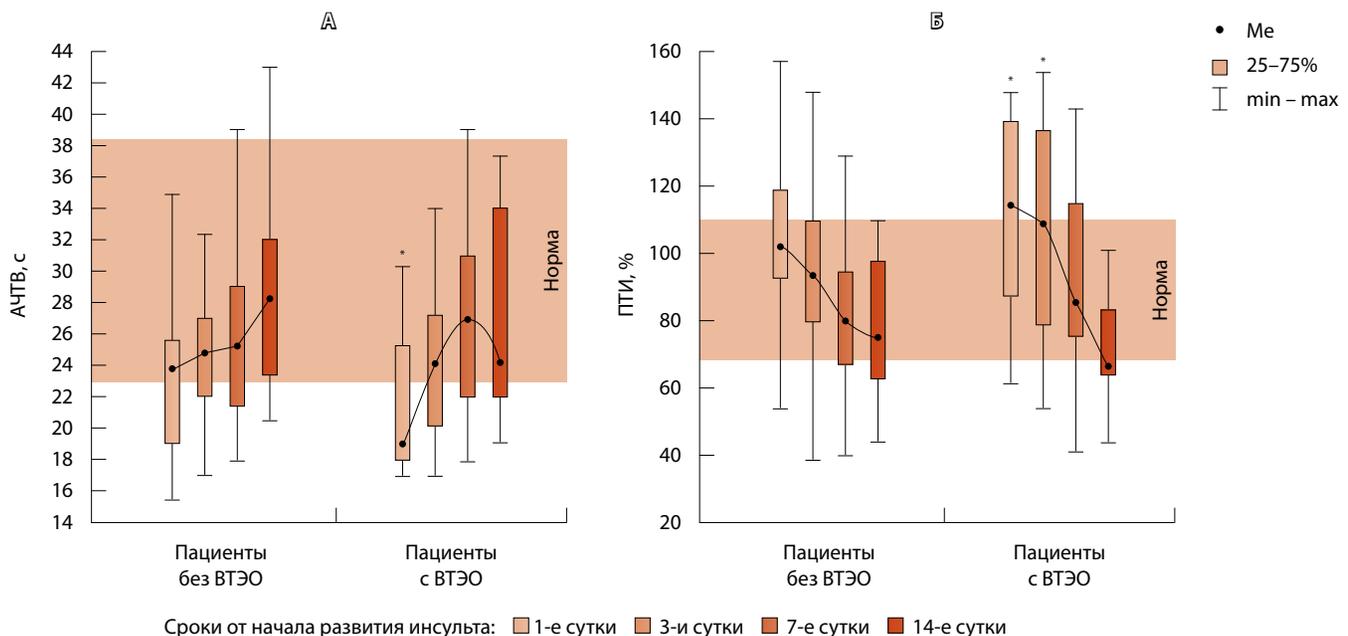
Таблица 2. Изменение показателей тромбодинамики у больных с острым церебральным инсультом

Показатель	Норма	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки
Скорость роста сгустка, мкм/мин	20–30	28,5 26,8/35,08	30,9* 29,34/46,03	23,8 13,62/31,67
Время задержки роста сгустка, мин	0,3–1,5	0,9 0,9/1,2	0,9 0,7/1,2	0,9 0,8/1,0
Начальная скорость роста сгустка, мкм/мин	35–50	57,1 47,7/57,5	56 48,6/59,4	47 41,32/57,7
Плотность сгустка, усл. ед.	16000–32000	33472 30429/33594	32008 21431/31969	34239 28190/35567
Размер сгустка через 30 мин, мкм	800–1200	1189 1077/1235	1198 864/1316	1003 765/1214
Спонтанные сгустки, % пациентов				
есть		82	76,2	90
нет		18	23,8	10

Результаты представлены в виде: первая строка – медиана (Me), вторая строка – нижний и верхний квартили (25%/75%)

* $p < 0,05$ – статистически значимое отличие показателя от нормы (критерий Манна – Уитни)

а к 7-м суткам значимо снижался до уровня гипокоагуляции в 67% случаев (рис. 5). Анализ 95% доверительного интервала показал: если скорость роста сгустка была ниже 15 мкм/мин и показатель уменьшался более чем на 10% за 2–3 дня,





• Me
■ 25–75%
┆ min – max

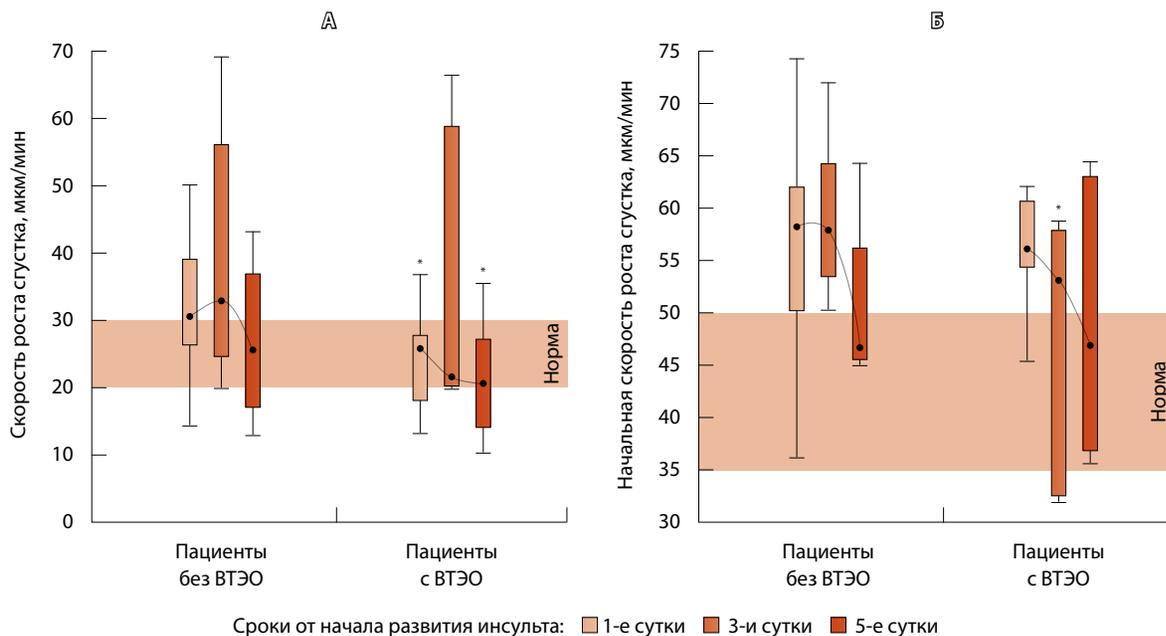


Рис. 5. Динамика показателей скорости роста сгустка (А) и начальной скорости роста сгустка (Б) у больных инсультом в зависимости от наличия венозных тромбоземболических осложнений (ВТЭО); * $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни) – статистически значимое различие показателей между группами пациентов с ВТЭО и без таковых

это коррелировало с высоким риском развития ВТЭО.

Проанализирована эффективность назначения стандартных доз антикоагулянтной терапии в зависимости от ее сроков. Согласно полученным результатам, применение моноантикоагулянтной терапии гепарином более 20 дней приводило к усугублению имевшихся гемостатических нарушений и развитию ВТЭО. Длительное (свыше 2 недель) назначение стандартных доз низкомолекулярных гепаринов у пациентов с геморрагическим инсультом сопряжено с высокой частотой летальных исходов. Назначение сменной схемы антикоагулянтной терапии со сроком 1–2 недели ассоциировалось с низкой – относительно других схем – летальностью и частотой развития ВТЭО.

Обсуждение

ВТЭО – грозное экстрацеребральное осложнение тяжелых больных с инсультом, поражающее каждого четвертого пациента и сопровождающееся высокой летальностью. Это обуславливает необходимость постоянного контроля за состоянием системы гемодинамики.

Скрининговые показатели гемостаза, в отличие от прямого метода, характеризуются значимой задержкой во времени, что затрудняет выявление истинной картины состояния гемодинамики. Как следствие, в большинстве случаев

такие тесты оказываются неинформативными. Показатель АЧТВ не отражает степень гипокоагуляции, а значит, не позволяет подбирать лечебные дозировки при антикоагулянтной терапии. В результате назначение антикоагулянтной терапии по общепринятым стандартным схемам без индивидуализированного подхода с использованием принятых подходов к оценке состояния гемостаза, риска тромботических и геморрагических осложнений, а также выбору вида, дозы и схем антикоагулянтной терапии увеличивает частоту неблагоприятных исходов инсульта.

Коррелирующая с неблагоприятным исходом высокая частота развития ВТЭО наряду с высоким риском их развития обуславливают необходимость адекватного динамического контроля за состоянием гемостаза и проведения своевременной адекватной профилактики тромбозов и тромбоэмболий с первых суток заболевания. Важно учитывать число факторов риска развития ВТЭО. Это может помочь клиницисту спрогнозировать неблагоприятный исход в большей степени ($r = 0,483$; $p < 0,01$), нежели оценка рисков по шкале Wells ($r = 0,35$; $p < 0,01$). При наличии пяти и более факторов риска необходимо в максимально ранние сроки проводить активную профилактику развития ВТЭО. Для выявления истинной картины состояния гемостаза и своевременной коррекции лечения, направленной на



снижение осложнений и улучшение госпитальных результатов терапии, больным с инсультом различного характера целесообразно помимо скринингового анализа коагулограммы проводить исследование динамики гемостаза прямым методом «Тромбодинамика».

Выводы

1. У 95% больных острым инсультом выявлены различные факторы риска развития венозных тромбозов и их сочетание. Высокий риск ВТЭО определялся в 46,2% случаев, средний – 27,6%, низкий – 26,2%, при этом риск развития ВТЭО при ишемическом и геморрагическом инсульте был сопоставим.
2. ВТЭО развились у 27,6% пациентов с тяжелым инсультом (у 29,8% при ишемическом и у 22% при геморрагическом инсульте), преимущественно на 2–3-й неделе госпитализации, и в 75% случаев привели к летальному исходу. Самым частым видом ВТЭО была тромбоэмболия легочной артерии (24,8% от всех больных, 90% от венозных тромбозов). С развитием ВТЭО прямо коррелировала госпитальная летальность ($r=0,384$; $p<0,01$). Исход ишемического инсульта в основном зависел от развития ВТЭО (ВТЭО были у 58,5% умерших пациентов с ишемическим инсультом) и других отягчающих его течение осложнений, а исход геморрагического инсульта предопределял размер очага, коррелирующий с тяжестью клинической симптоматики. Летальность при инсульте различного характера с развитием ВТЭО росла пропорционально объему инсульта.
3. Скрининговые показатели коагулограммы определяли склонность к гиперкоагуляции на 1–3-и сутки, нормализацию показателей на 7-е сутки и тенденцию к гипокоагуляции на 14-е сутки инсульта, что в большей степени было выражено у пациентов с ВТЭО, геморрагическим инсультом и неблагоприятным исходом. Прямой метод исследования «Тромбодинамика» определял гиперкоагуляцию на 1-е сутки и в меньшей степени на 3-и, которая у большинства больных сменялась гипокоагуляцией на 7-е и 14-е сутки инсульта. Показатель АЧТВ не отражал степень гипокоагуляции. Остальные скрининговые показатели гемостаза, в отличие от прямого метода, отличались задержкой во времени выявления истинной картины состояния гемодинамики.
4. У пациентов с инсультом развитие ВТЭО коррелировало со скоростью смены гиперкоагуляции на гипокоагуляцию, при этом фоновый гиперкоагуляционный потенциал не связан с развитием ВТЭО. Наиболее информативным был показатель скорости роста сгустка: на 1-е сутки у 40% пациентов с ВТЭО он был в пределах нормы, у 12% – на уровне гиперкоагуляции (у больных без ВТЭО – у 21 и 52% соответственно), а к 7-м суткам значимо снижался до уровня гипокоагуляции в 67% наблюдений (у пациентов без ВТЭО – в 34%).
5. Назначение стандартных доз моноантикоагулянтной терапии гепарином в течение длительного времени (более 20 дней) приводило к усугублению имевшихся гемостатических нарушений и развитию ВТЭО. Длительное (более 2 недель) назначение стандартных доз низкомолекулярных гепаринов у пациентов с геморрагическим инсультом сопряжено с высокой частотой летальных исходов. Назначение сменной схемы антикоагулянтной терапии со сроком 1–2 недели ассоциировано с низкими, относительно других схем, летальностью и частотой развития ВТЭО. ☺

Литература

1. Беленков ЮН, Оганов РГ, ред. Кардиология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 1232 с.
2. Оганов РГ, Тимофеева ТН, Колтунов ИЕ, Константинов ВВ, Баланова ЮА, Капустина АВ, Лельчук ИН, Шальнова СА, Деев АД. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(1):9–13.
3. Appel LJ, Frohlich ED, Hall JE, Pearson TA, Sacco RL, Seals DR, Sacks FM, Smith SC Jr, Vafiadis DK, Van Horn LV. The importance of population-wide sodium reduction as a means to prevent cardiovascular disease and stroke: a call to action from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(10):1138–43. doi: 10.1161/CIR.0b013e31820d0793.
4. Grenfell R, Lee R, Stavreski B, Page K. The hidden epidemic of hypertension. *Heart Lung Circ*. 2014;23(4):381–2. doi: 10.1016/j.hlc.2013.11.013.
5. Румянцева СА, Силина ЕВ, Свищева СП, Комаров АН. Медицинские и организационные проблемы до- и постинсультной инвалидизации. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;111(9–2): 43–9.
6. Скорикова ЮС, Аристархова ОЮ. Инфаркт/инсульт: зеркальное отражение или искаженное зеркало. *Врач скорой помощи*. 2009;(3):47–51.
7. Стаховская ЛВ, Ключихина ОА, Богатырева МД, Коваленко ВВ. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(5):4–10.
8. Стародубцева ОС, Бегичева СВ. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий. *Фундаментальные исследования*. 2012;(8–2):424–7.



9. Румянцова СА, Ступин ВА, Афанасьев ВВ, Федин АИ, Силина ЕВ. Критические состояния в клинической практике. М.: Медицинская книга; 2011. 732 с.
10. Рябинкина ЮВ, Гнедовская ЕВ, Пирадов МА, Кунцевич ГИ. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий у больных с тяжелым инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(9–2):18–23.
11. Фоякин АВ, Гераскина ЛА. Факторы риска, диагностика, лечение и профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий при остром инсульте. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(4):4–9.
12. Condliffe R, Elliot CA, Hughes RJ, Hurdman J, Maclean RM, Sabroe I, van Veen JJ, Kiely DG. Management dilemmas in acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2014;69(2):174–80. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204667.
13. Turpie AG, Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Chen M, Yusen RD; EXCLAIM Investigators. Venous thromboembolism risk in ischemic stroke patients receiving extended-duration enoxaparin prophylaxis: results from the EXCLAIM study. *Stroke*. 2013;44(1):249–51. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.659797.
14. Савельев ВС, Чазов ЕИ, Гусев ЕИ, Кириенко АИ, Акчурин РС, Андрияшкин ВВ, Арутюнов ГП, Бицадзе ВО, Бодыхов МК, Бритов АН, Бутенко АВ, Вавилова ТВ, Войновский ЕА, Воробьева НА, Восканян ЮЭ, Гавриленко АВ, Галстян ГМ, Гельфанд БР, Голубев ГШ, Замятин МН, Затевахин ИИ, Золкин ВН, Золотухин ИА, Кобалава ЖД, Копенкин СИ, Кузнецов НА, Кунцевич ГИ, Леонтьев СГ, Лубнин АЮ, Макацария АД, Моисеев ВС, Момот АП, Осипова НА, Острыкова ЕВ, Панченко ЕП, Переходов СН, Пирадов МА, Поддубная ИВ, Покровский АВ, Прудков МИ, Прядко СИ, Решетняк ТМ, Рябинкина ЮВ, Сапелкин СВ, Семенова МН, Смирнов СВ, Соколов ВА, Стаховская ЛВ, Терещенко СН, Стойко ЮМ, Сулимов ВА, Фокин АА, Шевела АИ, Шиманко АИ, Шулуток АМ, Явелов ИС, Яхонтов ДИ. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий. *Флебология*. 2010;4(2–1):2–37.
15. Mahan CE. Regulatory, policy and quality update for venous thromboembolism and stroke in United States hospitals. *Thromb Res*. 2012;130(4):586–90. doi: 10.1016/j.thromres.2012.07.001.
16. Бокарев ИН, Попова ЛВ. Венозный тромбоз и тромбоэмболия легочной артерии. М.: МИА; 2005. 208 с.
17. Skaf E, Stein PD, Beemath A, Sanchez J, Bustamante MA, Olson RE. Venous thromboembolism in patients with ischemic and hemorrhagic stroke. *Am J Cardiol*. 2005;96(12):1731–3. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.07.097.
18. Sostman HD, Miniati M, Gottschalk A, Matta F, Stein PD, Pistolesi M. Sensitivity and specificity of perfusion scintigraphy combined with chest radiography for acute pulmonary embolism in PLOPED II. *J Nucl Med*. 2008;49(11):1741–8. doi: 10.2967/jnumed.108.052217.
19. Soshitova NP, Karamzin SS, Balandina AN, Fadeeva OA, Kretchetova AV, Galstian GM, Panteleev MA, Ataulakhanov FI. Predicting prothrombotic tendencies in sepsis using spatial clot growth dynamics. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012;23(6):498–507. doi: 10.1097/MBC.0b013e328352e90e.
20. Dashkevich NM, Vuimo TA, Ovsepyan RA, Surov SS, Soshitova NP, Panteleev MA, Ataulakhanov F, Negrier C. Effect of pre-analytical conditions on the thrombodynamics assay. *Thromb Res*. 2014;133(3):472–6. doi: 10.1016/j.thromres.2013.12.014.

References

1. Belenkov YuN, Oganov RG, editors. *Kardiologiya. Natsional'noe rukovodstvo [Cardiology. National guideline]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 1232 p. (in Russian).
2. Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE, Konstantinov VV, Balanova YuA, Kapustina AV, Le'chuk IN, Shal'nova SA, Deev AD. *Epidemiologiya arterial'noy gipertonii v Rossii. Rezul'taty federal'nogo monitoringa 2003–2010 gg. [Arterial hypertension epidemiology in Russia; the results of 2003–2010 federal monitoring]*. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention]*. 2011;10(1):9–13 (in Russian).
3. Appel LJ, Frohlich ED, Hall JE, Pearson TA, Sacco RL, Seals DR, Sacks FM, Smith SC Jr, Vafiadis DK, Van Horn LV. The importance of population-wide sodium reduction as a means to prevent cardiovascular disease and stroke: a call to action from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(10):1138–43. doi: 10.1161/CIR.0b013e31820d0793.
4. Grenfell R, Lee R, Stavreski B, Page K. The hidden epidemic of hypertension. *Heart Lung Circ*. 2014;23(4):381–2. doi: 10.1016/j.hlc.2013.11.013.
5. Rumyantseva SA, Silina EV, Svisheva SP, Komarov AN. *Meditsinskie i organizatsionnye problemy do- i postinsul'tnoy invalidizatsii [Medical and organizational issues of pre- and post-stroke disablement]*. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2013;111(9–2):43–9 (in Russian).
6. Skorikova YuS, Aristarkhova OYu. *Infarkt/insul't: zerkal'noe otrazhenie ili iskazhennoe zerkalo [Heart attack/stroke: a mirror image or a distorted mirror]*. *Vrach skoroy pomoshchi [Emergency doctor]*. 2009;(3):47–51 (in Russian).
7. Stakhovskaya LV, Klochikhina OA, Bogatyreva MD, Kovalenko VV. *Epidemiologiya insul'ta v Rossii po rezul'tatam territorial'no-populyatsionnogo registra (2009–2010) [Epidemiology of stroke in the Russian Federation: results of territory's population registry (2009–2010)]*. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2013;113(5):4–10 (in Russian).
8. Starodubtseva OS, Begicheva SV. *Analiz zabolevaemosti insul'tom s ispol'zovaniem informatsionnykh tekhnologiy [Analysis of stroke incidence of the use of information technologies]*. *Fundamental'nye issledovaniya [Basic research]*. 2012;(8–2):424–7 (in Russian).
9. Rumyantseva SA, Stupin VA, Afanas'ev VV, Fedin AI, Silina EV. *Kriticheskie sostoyaniya v klinicheskoy praktike [Critical condition in clinical practice]*. Moscow: Meditsinskaya kniga; 2011. 732 p. (in Russian).
10. Ryabinkina YuV, Gnedovskaya EV, Piradov MA, Kuntsevich GI. *Profilaktika vnoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy u bol'nykh s tyazheym insul'tom [Prevention of venous thromboembolic events in patients with severe stroke]*. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2010;110(9–2):18–23 (in Russian).
11. Fonyakin AV, Geraskina LA. *Fakty riska, diagnostika, lechenie i profilaktika vnoznykh trombozov i tromboembolii pri ostrom insul'te [Venous thromboses and thromboembolism in acute stroke: risk factors, diagnosis, treatment, and prevention]*. *Nevrologiya, neyropsikiatriya, psichosomatika [Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics]*. 2013;(4):4–9 (in Russian).
12. Condliffe R, Elliot CA, Hughes RJ, Hurdman J, Maclean RM, Sabroe I, van Veen JJ, Kiely DG. *Management dilemmas in acute pulmonary embolism*. *Thorax*. 2014;69(2):174–80. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204667.
13. Turpie AG, Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Chen M, Yusen RD; EXCLAIM Investigators. *Venous thromboembolism risk in ischemic stroke patients receiving extended-duration enoxaparin prophylaxis: results from the EXCLAIM study*. *Stroke*. 2013;44(1):249–51. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.659797.
14. Savel'ev VS, Chazov EI, Gusev EI, Kirienko AI, Akchurin RS, Andriyashkin VV, Arutyunov GP, Bitsadze VO, Bodykhov MK, Britov AN, Butenko AV, Vavilova TV, Voynovskiy EA, Vorob'eva NA, Voskanyan YuE, Gavrilenko AV, Galstyan GM, Gelfand BR, Golubev GS, Zamyatin MN, Zatevakhin II, Zolkin VN, Zolotukhin IA, Kobalava ZhD, Kopenkin SS, Kuznetsov NA, Kuntsevich GI, Leont'ev SG, Lubnin AYU, Makatsariya AD, Moiseev VS, Mомot AP, Osipova NA, Ostryakova EV, Panchen-



- ko EP, Perekhodov SN, Piradov MA, Poddubnaya IV, Pokrovskiy AV, Prudkov MI, Pryadko SI, Reshetnyak TM, Ryabinkina YuV, Sapelkin SV, Semenova MN, Smirnov SV, Sokolov VA, Stakhovskaya LV, Tereshchenko SN, StoykoYuM, Sulimov VA, Fokin AA, Shevela AI, Shimanko AI, Shulutko AM, Yavelov IS, Yakhontov DI. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy [The Russian clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications]. *Flebologiya [Phlebology]*. 2010;4(2–1):2–37 (in Russian).
15. Mahan CE. Regulatory, policy and quality update for venous thromboembolism and stroke in United States hospitals. *Thromb Res*. 2012;130(4):586–90. doi: 10.1016/j.thromres.2012.07.001.
16. Bokarev IN, Popova LV. Venoznyy tromboembolizm i tromboemboliya legochnoy arterii [Venous thromboembolism and pulmonary embolism]. Moscow: MIA; 2005. 208 p. (in Russian).
17. Skaf E, Stein PD, Beemath A, Sanchez J, Bustamante MA, Olson RE. Venous thromboembolism in patients with ischemic and hemorrhagic stroke. *Am J Cardiol*. 2005;96(12):1731–3. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.07.097.
18. Sostman HD, Miniati M, Gottschalk A, Matta F, Stein PD, Pistolesi M. Sensitivity and specificity of perfusion scintigraphy combined with chest radiography for acute pulmonary embolism in PLOPED II. *J Nucl Med*. 2008;49(11):1741–8. doi: 10.2967/jnumed.108.052217.
19. Soshitova NP, Karamzin SS, Balandina AN, Fadeeva OA, Kretchetova AV, Galstian GM, Pantelev MA, Ataullakhanov FI. Predicting prothrombotic tendencies in sepsis using spatial clot growth dynamics. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012;23(6):498–507. doi: 10.1097/MBC.0b013e328352e90e.
20. Dashkevich NM, Vuimo TA, Ovsepyan RA, Sur-ov SS, Soshitova NP, Pantelev MA, Ataullakhanov F, Negrier C. Effect of pre-analytical conditions on the thrombodynamics assay. *Thromb Res*. 2014;133(3):472–6. doi: 10.1016/j.thromres.2013.12.014.

Blood coagulation problems and thromboembolic complications in the acute stage of stroke

Silina E.V.¹ • Rummyantseva S.A.² • Kabaeva E.N.¹ • Stupin V.A.²

Background: High prevalence of stroke and constant mortality which is related to thromboembolic complications in one fourth of patients make it necessary to continue evaluation of clinically precise and technologically feasible methods of adequate control of coagulation and anticoagulation systems and predicting of venous thromboses and embolism. **Aim:** To improve diagnostics and treatment of patients with acute stroke of various types through assessment of haemostasis system and pathophysiological mechanisms of venous thromboembolism (VTE). **Materials and methods:** One hundred and forty five (145) patients with acute cerebral stroke (mean age, 69 ± 13.2 years; 75 male and 70 female) were included into the study. All patients were admitted to the neuroresuscitation unit within 6 to 24 hours from manifestation; the diagnosis was verified by multiaxial computerized tomography. One hundred and four (104) (71.7%) of patients had ischemic stroke, 41 (28.3%) of patients had hemorrhagic stroke. At admittance, all patients had a certain level of consciousness derangement. All patients were monitored by means of computerized tomography, general and neurological assessment, functional assessment, chest X-ray, ultrasound examination of extremities and assessment of haemostasis (screening and direct thrombodynamics test). **Results:** In 95% of cases, VTE risk factors were found; VTE developed in

40 (27.6%) of patients. The most frequent complication was pulmonary embolism (90% of all VTE and 24.8% of 145 patients). In-hospital mortality was 44.1% (n=64) and correlated with VTE (r=0.384; p<0.01). Outcomes of ischemic stroke depended mainly on VTE (at autopsy, they were found in 58.5% of patients with ischemic stroke and in 26.1% of those with hemorrhagic stroke) and other complications. Outcomes of hemorrhagic insult depended on the size of the lesion that correlated with severity of clinical symptoms. Screening coagulation parameters were not informative enough for the assessment of haemostasis. Development of VTE correlated with some hypercoagulation in the first days after stroke that were quickly transformed into hypocoagulation. This process could be reliably assessed by the thrombodynamics test. **Conclusion:** Taking into account high incidence of VTE in patients with severe stroke and low informative value of coagulation screening, it is reasonable to use direct methods of haemostasis assessment and individualized approached to preventive and therapeutic anticoagulation.

Key words: stroke, thromboembolism, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, outcome, anticoagulation, thrombodynamics test

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-270-279

Silina Ekaterina V. – MD, PhD, Professor, Chair of Human Pathology, Institute for Professional Education¹

✉ 9/10–339 prospekt Vernadskogo, Moscow, 119311, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 710 12 65. E-mail: silinaekaterina@mail.ru

Rummyantseva Sophia A. – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty²

Kabaeva Ekaterina N. – Postgraduate Student, Chair of Human Pathology, Institute for Professional Education¹

Stupin Viktor A. – Head of Department of Hospital Surgery No. 1, Medical Faculty²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russian Federation



Эффективность комплексной нейрореабилитации пациентов с постинсультным парезом руки с применением нейроинтерфейса «МОЗГ – КОМПЬЮТЕР» + ЭКЗОСКЕЛЕТ»

Фролов А.А.¹ • Бирюкова Е.В.^{1,2} • Бобров П.Д.¹ • Курганская М.Е.¹ • Павлова О.Г.¹ • Кондур А.А.³ • Турбина Л.Г.³ • Котов С.В.³

Актуальность. Восстановление пациентов с двигательными нарушениями после перенесенного инсульта с применением нейроинтерфейса «мозг – компьютер» + экзоскелет» (НМКЭ) выводит реабилитацию на новый высокотехнологичный уровень и позволяет эффективно влиять на степень постинсультных изменений.

Цель – оценить эффективность процедур НМКЭ для нейрореабилитации больных с постинсультными двигательными нарушениями. **Материал и методы.** В исследование включены 40 больных, перенесших мозговой инсульт (средний возраст $59 \pm 10,4$ года, 26 мужчин и 14 женщин), из них у 36 человек диагностирован ишемический, у 4 – геморрагический инсульт в сроке от 2 месяцев до 4 лет. У всех пациентов выявлен постинсультный гемипарез различной степени выраженности, преимущественно в руке. Пациентам основной группы ($n=20$) наряду со стандартной терапией проводили 10 занятий по 3 сессии в день с применением НМКЭ.

Интерфейс «мозг – компьютер» осуществлял онлайн-распознавание воображаемого пациентом движения разжимания кисти, и по сигналу обратной связи экзоскелет осуществлял пассивное движение в паретичной руке. Пациентам из контрольной группы ($n=10$) проведены 10 занятий с использованием НМКЭ без подключения воображения движения, экзоскелет срабатывал в произвольном режиме. Группу сравнения составили 10 человек, получавших только стандартную терапию. **Результаты.** К концу срока восстановительной терапии (14-й день) во всех исследуемых группах наблюдалось улучшение показателей функции паретичной конечности. В основной группе отмечено улучшение уровня дееспособности и повседневной активности по сравнению с контролем и группой сравнения: динамика показателей по модифицированной шкале Рэнкина составила $0,4 \pm 0,1$, $0,1 \pm 0,1$ и $0,0 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), по шкале Бартел – $5,6 \pm 0,8$, $2,3 \pm 0,3$ и $1 \pm 0,2$ ($p < 0,001$) соответственно.

В группе с применением НМКЭ двигательная функция паретичной руки, оцененная по шкале ARAT, улучшилась на $5,5 \pm 1,3$ балла ($2,4 \pm 0,6$ в контрольной группе и $1,9 \pm 0,7$ в группе сравнения, $p < 0,05$) и на $10,8 \pm 1,5$ балла по шкале Fugl-Meyer ($3,8 \pm 1,05$ в группе сравнения, $p < 0,001$). **Заключение.** Реабилитация пациентов с постинсультными парезами с использованием НМКЭ позволила не только достичь снижения уровня неврологического дефицита и улучшить моторику паретичной руки у пациентов, перенесших инсульт, но и улучшить показатели повседневной активности. В дальнейшем планируется изучить влияние реабилитационных процедур с НМКЭ на кинематику восстановления двигательных функций.

Ключевые слова: инсульт, парез руки, реабилитация, нейроинтерфейс, мозг, компьютер, экзоскелет

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-280-286

Инсульт занимает первое место среди всех причин первичной инвалидности взрослого населения (32 на 100 тыс. населения). Самые частые последствия инсультов – двигательные нарушения – снижают мобильность больных и ухудшают качество их жизни. Реабилитация больных с постинсультными двигательными нарушениями представляет собой одну из наиболее сложных медико-социальных проблем. Сегодня чрезвычайно актуальными становятся исследования по применению новых методик восстановления после инсульта,

в основе которых лежит использование механизма нейропластичности – способности нервной ткани к структурно-функциональной реорганизации [1–3]. При этом показана эффективность нейроинтерфейсов, позволяющих обучать пациентов «новой моторике» на основе индивидуальных пластических возможностей. Имеются данные об успешной реабилитации больных с двигательными нарушениями с применением программно-аппаратных комплексов «интерфейс «мозг – компьютер»» [4–6]. Исследования свидетельствуют о том, что процесс воображения



движения способствует активации сенсомоторных зон коры головного мозга и при целенаправленном систематическом повторении воображения движения активизируется механизм нейропластичности [7, 8]. Контроль за воображением движения можно осуществлять с помощью нейроинтерфейса «мозг – компьютер», который обеспечивает преобразование сигнала головного мозга, возникающего при активном воображении движения и регистрируемого на электроэнцефалограмме, в команду для внешнего устройства – экзоскелета кисти [9, 10].

В последние десятилетия в России и за рубежом возрос интерес к применению нейроинтерфейса «мозг – компьютер + экзоскелет кисти» (НМКЭ), особенно для восстановления моторики руки после инсульта [11–13]. Однако остается открытым вопрос об эффективности использования нейроинтерфейса в комплексной реабилитации больных с постинсультными двигательными нарушениями, влиянии процедур НМКЭ не только на моторику руки, но и на чувствительность, состояние когнитивных функций и другие психологические параметры.

Цель исследования – изучить эффективность процедур НМКЭ для нейрореабилитации больных с постинсультными двигательными нарушениями.

Материал и методы

Исследование, проходящее в неврологическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в 2014–2016 гг., является фрагментом рандомизированного многоцентрового слепого плацебоконтролируемого исследования iMove, выполняемого на базах ФГБНУ «Научный центр неврологии», ГБУЗ «ГКБ № 31 ДЗМ» и ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Протокол исследования iMove зарегистрирован в международном реестре клинических исследований Национального института здоровья США (ClinicalTrials.gov; Identifier: NCT02325947). Исследование одобрено независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 9 от 02 октября 2014 г.). В данном сообщении мы рассматриваем только материалы, полученные на базе неврологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, предварительные результаты многоцентрового исследования освещены ранее [14].

Под нашим наблюдением было 40 больных, перенесших мозговую инсульт. Из них мужчин было 26, женщин – 14. Средний возраст составил

Фролов Александр Алексеевич – д-р биол. наук, профессор, зав. лабораторией математической нейробиологии обучения¹

Бирюкова Елена Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории математической нейробиологии обучения^{1,2}

Бобров Павел Дмитриевич – науч. сотр. лаборатории математической нейробиологии обучения¹

Курганская Марина Евгеньевна – канд. биол. наук, науч. сотр. лаборатории математической нейробиологии обучения¹

Павлова Ольга Геннадиевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории математической нейробиологии обучения¹

59 ± 10,4 года. У 36 человек диагностирован ишемический, у 4 – геморрагический инсульт в сроке от 2 месяцев до 4 лет. В раннем восстановительном периоде после инсульта было 15 пациентов, в позднем – 13 и в резидуальном – 12.

Предварительным этапом при отборе пациентов для участия в реабилитационной процедуре было выявление наличия соответствия следующим критериям включения:

- пациенты мужского и женского пола, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании;
- возраст пациентов от 18 до 80 лет;
- пациенты с подтвержденным первичным нарушением мозгового кровообращения по ишемическому или геморрагическому типу;
- нейровизуализационная верификация наличия очага инсульта;
- давность инсульта от 2 месяцев до 2 лет;
- постинсультные двигательные нарушения в кисти различной степени тяжести (от легкого пареза до плегии).

Следующим этапом отбора пациентов было выявление критериев исключения из исследования, а именно:

- отказ пациента от участия в исследовании;
- оценка когнитивных функций, выявляющая когнитивный дефект уровня деменции;
- наличие леворукости;
- сенсорная афазия, грубая моторная афазия;
- грубое нарушение зрения, не позволяющее выполнять визуальные инструкции на экране компьютера;
- двигательные нарушения в руке иной природы;
- наличие множественных постинсультных очагов, локализация постинсультного очага не в полушарии головного мозга; очаг иной этиологии, кроме постинсультного, по данным магнитно-резонансной или компьютерной томографии.

Состояние больных после инсульта оценивали при помощи клинико-неврологического обследования и дополнительного тестирования с использованием международных шкал, позволяющих определить функцию верхней конечности детально, а также психофизиологических тестов, выявляющих состояние когнитивных функций, активного внимания, психической устойчивости, аффективной сферы пациентов.

При неврологическом обследовании были использованы следующие методы:

- Британская шкала оценки мышечной силы (Medical Research Council Weakness Scale sum score – MRC-SS);

¹ ФГБНУ Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН; 117485, г. Москва, ул. Бултерова, 5А, Российская Федерация

² ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация



- модифицированная шкала Ашворта (Modified Ashworth Scale – MAS) – для определения степени спастичности в мышцах конечностей [15];
- шкала Fugl-Meyer – для оценки двигательной и чувствительной функции дистальных и проксимальных отделов конечности [16];
- тест исследования функции руки (Action Research Arm Test – ARAT), позволяющий оценить способность захвата кисти (шаровой, цилиндрический, шипковый) [17];
- модифицированная шкала Рэнкина (modified Rankin Scale – MRS) и шкала Бартел (Barthel Activities of Daily Living Index – BI) для определения уровня дееспособности и повседневной активности соответственно;
- Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA);
- таблицы Шульте для исследования устойчивости психических процессов [18].

Всем пациентам было проведено нейровизуализационное исследование головного мозга для уточнения размеров и локализации очага инсульта на магнитно-резонансном томографе Initial Achieva 3.0T (Philips Medical System Nederland B.V., Нидерланды) с напряженностью магнитного поля 3 Тл. Части больных на базе ФГБНУ «Научный центр неврологии» проведена функциональная магнитно-резонансная томография в процессе воображения движения.

Основную группу составили 20 постинсультных больных с гемипарезами различной степени выраженности, преимущественно в руке. Пациентам из этой группы помимо стандартной терапии, проводимой в соответствии со схемой ведения пациентов № 2.25.263.0.6 (утверждена территориальным фондом обязательного медицинского страхования Московской области), дополнительно проведено 10 занятий/тренировок с использованием неинвазивного НМКЭ. Нейроинтерфейсы «мозг – компьютер» – программно-инженерные комплексы, осуществляющие регистрацию и распознавание биоэлектрической активности мозга, связанной с воображением какого-либо действия, и преобразование ее в сигналы биологической обратной связи и/или в команды управления внешними устройствами. Используемая в нашем исследовании система нейроинтерфейса основана на анализе паттернов сигнала, возникающего при воображении движения руки (разгибание пальцев кисти) и регистрируемого на электроэнцефалограмме. Для проведения процедур НМКЭ мы

Кондр Анна Андреевна – аспирант кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей³

Турбина Лидия Григорьевна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей³

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, профессор, руководитель неврологического отделения, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей³
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–10, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 631 73 62. E-mail: kotovsv@yandex.ru

использовали биоинженерный комплекс, состоящий из следующих компонентов:

- энцефалографический аналого-цифровой преобразователь NVX52 производства ООО «Нейроботикс»;
- электроэнцефалографическая шапочка с системой 32 активных электродов ActiCap фирмы Brain Products (Германия) для регистрации электроэнцефалограммы;
- персональный компьютер с программным обеспечением для синхронной передачи данных, распознавания и классификации сигналов электроэнцефалограммы и формирования управляющей команды в реальном времени;
- экзоскелет кисти производства ООО «Нейроботикс», управляемый независимыми пневмомышцами.

В процессе лечения происходило обучение больного правильному (кинестетическому) воображению движения, в результате чего эффективность процедур возрастала (количество случаев правильного воображения/распознавания увеличивалось). Основной группе исследуемых было проведено 10 реабилитационных занятий по одинаковой схеме, включающих 3 сессии в день с перерывом на отдых не менее 5 минут, продолжительность сессии составляла 10 минут. Во время сессии пациент находился в удобном кресле на расстоянии 1 м от экрана монитора, на котором ему каждые 10 секунд представлялись визуальные задания: на расслабление и на воображение движений в правой и левой кисти. При точном исполнении задачи по механизму обратной связи результат задачи отображался на экране – фиксирующая взор метка окрашивалась в зеленый цвет – и экзоскелет выполнял разжатие кисти. При слабом воображении движения метка оставалась белого цвета, и экзоскелет не срабатывал.

Контрольная группа в количестве 10 человек получала в дополнение к стандартной терапии процедуры нейроинтерфейса без воображения движения. При этом механизм обратной связи – включение экзоскелета – срабатывал в случайном порядке.

Группу сравнения составили 10 пациентов, получавших только стандартную восстановительную терапию по показаниям, включающую лечебную физическую культуру, массаж, физиотерапию.

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ Statsoft Statistica v.6.0. При сравнении независимых

³ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

**Таблица 1.** Оценка уровня дееспособности и повседневной активности пациентов, перенесших инсульт

Показатель, баллы	Основная группа (n = 20)			Контрольная группа (n = 10)			Группа сравнения (n = 10)		
	исходно	после терапии	динамика	исходно	после терапии	динамика	исходно	после терапии	динамика
Уровень дееспособности (модифицированная шкала Рэнкина)	2,6 ± 0,1	2,2 ± 0,1**	0,4 ± 0,1*	2,4 ± 0,2	2,3 ± 0,1	0,1 ± 0,1	2,5 ± 0,2	2,5 ± 0,2	0,0 ± 0,2
Повседневная активность (индекс Бартел)	92,8 ± 2,2	98,4 ± 1,3	5,6 ± 0,8**	94,6 ± 1,5	96,9 ± 1,2	2,3 ± 0,3	87 ± 3,7	88 ± 3,5	1 ± 0,2

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (± m)

Статистически значимые различия с данными контрольной группы и группы сравнения – * p < 0,05, ** p < 0,001

Таблица 2. Оценка функции верхней конечности пациентов, перенесших инсульт

Показатель, баллы	Основная группа (n = 20)			Контрольная группа (n = 10)			Группа сравнения (n = 10)		
	исходно	после терапии	динамика	исходно	после терапии	динамика	исходно	после терапии	динамика
Сила мышц (шкала MRC-SS)	2,7 ± 0,2	3,2 ± 0,2	0,5 ± 0,1	2,8 ± 0,5	3,4 ± 0,5	0,2 ± 0,1	2,6 ± 0,3	2,9 ± 0,2	0,3 ± 0,2
Спаستичность мышц (шкала Ашворта)	2,1 ± 0,7	1,9 ± 0,2	0,2 ± 0,2	1,9 ± 0,7	2,3 ± 0,3	-0,4 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,5 ± 0,2	-0,2 ± 0,1
Двигательная функция (шкала ARAT)	21,2 ± 4,4	26,7 ± 4,9	5,5 ± 1,3*	19,6 ± 6,7	22 ± 6,7	2,4 ± 0,6	22,7 ± 8,1	24,6 ± 5,4	1,9 ± 0,7
Двигательная и чувствительная функция (шкала Fugl-Meyer)	81,4 ± 2,3	91 ± 1,4	10,8 ± 1,5**	72 ± 1,6	78,9 ± 1,8	6,3 ± 2,5	83,1 ± 1,6	86,8 ± 1,5	3,8 ± 1,05

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (± m)

Статистически значимые различия с данными контрольной группы и группы сравнения – * p < 0,05

Статистически значимые различия с данными группы сравнения – ** p < 0,001

выборки использовали критерий Манна – Уитни, зависимых выборок – Уилкоксона, для определения взаимного влияния показателей использовали корреляционный анализ Спирмена. Данные представлены в виде средних значений и ошибки среднего (M ± m). Статистически значимыми считали различия при p < 0,05.

Результаты и обсуждение

По данным клинико-нейровизуализационного обследования инсульт был диагностирован у 18 человек в бассейне левой средней мозговой артерии, у 18 – в правой. Речевые нарушения встречались в виде корковой дизартрии – в 3 наблюдениях, элементов моторной афазии – в 12 случаях. Клинически у всех пациентов отмечался постинсультный спастический гемипарез с выраженностью от 1 до 4 баллов.

Предварительная работа по обучению правильному (кинестетическому) воображению движения в паретичной руке позволяла создать положительную мотивацию пациентов к активному участию в реабилитационном процессе. Объективные данные (увеличение частоты

правильного воображения/распознавания) показывают хорошую обучаемость пациентов воображению движения и их вовлеченность в работу. Ранее было установлено, что распознавание воображения движений по реакции десинхронизации μ -ритма зарегистрировано у пациентов, перенесших инсульт, в 50–75% случаев, что не отличалось от показателей распознавания у здоровых добровольцев [19, 20]. Процедуры НМКЭ субъективно переносились хорошо. В процессе работы не зарегистрировано случаев ухудшения соматического или психоэмоционального состояния больных. Отмечен общий положительный настрой на лечение и понимание необходимости личного активного участия в восстановительном лечении.

Уровень дееспособности и повседневной активности в начале и в конце курса восстановительной терапии оценивался с помощью модифицированной шкалы Рэнкина и индекса Бартел. Как видно из данных табл. 1, к концу срока восстановительной терапии (к 14-му дню лечения) наблюдалось улучшение способности к самообслуживанию. У пациентов основной группы динамика восстановления к окончанию

**Таблица 3.** Оценка психофизиологических показателей пациентов, перенесших инсульт

Показатель таблицы Шульте	Основная группа (n = 20)			Контрольная группа (n = 10)			Группа сравнения (n = 10)		
	исходно	после терапии	динамика	исходно	после терапии	динамика	исходно	после терапии	динамика
Эффективность работы	71,6 ± 9,5	69,5 ± 9,6	1,6 ± 3,1	55,4 ± 3,7	55 ± 5,4	0,4 ± 4,07	92,5 ± 11,8	94,7 ± 11,5	-2,2 ± 3,8
Степень вработываемости	1,01 ± 0,06	0,9 ± 0,02	0,11 ± 0,04	1,06 ± 0,08	0,98 ± 0,08	0,08 ± 0,01	1,01 ± 0,07	1,04 ± 0,05	-0,03 ± 0,02
Психическая устойчивость	1,06 ± 0,03	1,01 ± 0,03	0,05 ± 0,01	0,98 ± 0,07	1,04 ± 0,08	-0,06 ± 0,01	1,01 ± 0,04	1,0 ± 0,03	0,01 ± 0,01

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего ($\pm m$)

лечения была статистически значимо выше, чем у больных контрольной группы и группы сравнения.

К концу курса восстановительной терапии во всех исследуемых группах наблюдалось улучшение показателей функции паретичной конечности (табл. 2). Значимое улучшение отмечено в основной группе: динамика показателей двигательной функции верхней конечности по шкале Fugl-Meyer составила 9,4%; двигательная функция, оцененная по шкале ARAT, увеличилась на 9,6%; сила мышц по MRC-SS возросла на 10%. В контрольной группе и группе сравнения эти показатели увеличились на 6,8 и 3,6%, на 4,2 и 3,3%, на 12 и 6% соответственно. При этом в конце курса лечения показатели моторики паретичной руки при оценке по шкале Fugl-Meyer в основной группе были статистически значимо выше, чем в группе сравнения ($p < 0,01$), а показатели степени захвата кисти, оцененные по шкале ARAT, оказались статистически значимо выше, чем в контрольной группе и группе сравнения ($p < 0,05$).

Всем обследуемым проводилось нейропсихологическое тестирование с использованием таблиц Шульте (табл. 3). В основной группе отмечалась тенденция к некоторому увеличению показателей эффективности работы, степени вработываемости и психической устойчивости.

Выводы и заключение

Анализ данных, полученных в группах наблюдения, позволяет сделать следующие выводы:

1. Применение процедур НМКЭ в комплексном восстановительном лечении больных с постинсультными парезами руки позволяет добиться достоверно большего эффекта по сравнению с традиционными методами нейрореабилитации.

2. Тренировки с использованием НМКЭ значимо улучшают моторику паретичной руки после инсульта.

3. Восстановительное лечение постинсультных больных при помощи НМКЭ повышает дееспособность больных и улучшает фон настроения, активизирует внимание и психическую устойчивость, что создает благоприятные условия для активного участия пациентов в процессе нейрореабилитации.

В заключение подчеркнем необходимость продолжения работ в рамках многоцентрового исследования iMove. В дальнейшем мы планируем изучить влияние реабилитационных процедур с НМКЭ на кинематику восстановления двигательных функций, в частности – оценить, насколько восстановление функции руки приближает движения к их физиологической норме. ©

Литература

- Faralli A, Bigoni M, Mauro A, Rossi F, Carulli D. Noninvasive strategies to promote functional recovery after stroke. *Neural Plast.* 2013;2013:854597. doi: 10.1155/2013/854597.
- Yoon JA, Koo BI, Shin MJ, Shin YB, Ko HY, Shin YI. Effect of constraint-induced movement therapy and mirror therapy for patients with subacute stroke. *Ann Rehabil Med.* 2014;38(4):458–66. doi: 10.5535/arm.2014.38.4.458.
- Котов СВ. Новые технологии в диагностике и лечении больных в остром периоде инсульта. *Русский медицинский журнал.* 2014;22(10):712–6.
- Lin BS, Pan JS, Chu TY, Lin BS. Development of a Wearable Motor-Imagery-Based Brain-Computer Interface. *J Med Syst.* 2016;40(3):71. doi: 10.1007/s10916-015-0429-6.
- Hwang HJ, Kwon K, Im CH. Neurofeedback-based motor imagery training for brain-computer interface (BCI). *J Neurosci Methods.* 2009;179(1):150–6. doi: 10.1016/j.jneumeth.2009.01.015.
- Mrachacz-Kersting N, Jiang N, Stevenson AJ, Niazji IK, Kostic V, Pavlovic A, Radovanovic S, Djuric-Jovicic M, Agosta F, Dremstrup K, Farina D. Efficient neuroplasticity induction in chronic stroke patients by an associative brain-computer interface. *J Neu-*



- rophysiol. 2016;115(3):1410–21. doi: 10.1152/jn.00918.2015.
7. Neuper C, Scherer R, Reiner M, Pfurtscheller G. Imagery of motor actions: differential effects of kinesthetic and visual-motor mode of imagery in single-trial EEG. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2005;25(3):668–77. doi: 10.1016/j.cog-brainres.2005.08.014.
 8. Dimyan MA, Cohen LG. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(2):76–85. doi: 10.1038/nrneurol.2010.200.
 9. Prasad G, Herman P, Coyle D, McDonough S, Crosbie J. Applying a brain-computer interface to support motor imagery practice in people with stroke for upper limb recovery: a feasibility study. *J Neuroeng Rehabil.* 2010;7:60. doi: 10.1186/1743-0003-7-60.
 10. Ang KK, Guan C, Chua KS, Ang BT, Kuah C, Wang C, Phua KS, Chin ZY, Zhang H. Clinical study of neurorehabilitation in stroke using EEG-based motor imagery brain-computer interface with robotic feedback. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010;2010:5549–52. doi: 10.1109/IEMBS.2010.5626782.
 11. Pichiorri F, Morone G, Petti M, Toppi J, Pisotta I, Molinari M, Paolucci S, Inghilleri M, Astolfi L, Cincotti F, Mattia D. Brain-computer interface boosts motor imagery practice during stroke recovery. *Ann Neurol.* 2015;77(5):851–65. doi: 10.1002/ana.24390.
 12. Ang KK, Chua KS, Phua KS, Wang C, Chin ZY, Kuah CW, Low W, Guan C. A Randomized Controlled Trial of EEG-Based Motor Imagery Brain-Computer Interface Robotic Rehabilitation for Stroke. *Clin EEG Neurosci.* 2015;46(4):310–20. doi: 10.1177/1550059414522229.
 13. Котов СВ, Турбина ЛГ, Бобров ПД, Фролов АА, Павлова ОГ, Курганская МЕ, Бирюкова ЕВ. Реабилитация больных, перенесших инсульт, с помощью биоинженерного комплекса «интерфейс мозг-компьютер + экзоскелет». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;14(12–2):66–72.
 14. Фролов АА, Мокиенко ОА, Люкманов РХ, Черникова ЛА, Котов СВ, Турбина ЛГ, Бобров ПД, Бирюкова ЕВ, Кондур АА, Иванова ГЕ, Старицын АН, Бушкова ЮВ, Джалагония ИЗ, Курганская МЕ, Павлова ОГ, Будилин СЮ, Азиатская ГА, Хижникова АЕ, Червяков АВ, Лукьянов АЛ, Надарейшвили ГГ. Предварительные результаты контролируемого исследования эффективности технологии ИМК – экзоскелет при постинсультном парезе руки. *Вестник РГМУ.* 2016;(2):17–25.
 15. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther.* 1987;67(2):206–7.
 16. Fugl-Meyer AR, Jääskö L, Leyman I, Olsson S, Steglind S. The post-stroke hemiplegic patient. 1. A method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med.* 1975;7(1):13–31.
 17. Lyle RC. A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research. *Int J Rehabil Res.* 1981;4(4):483–92.
 18. Белова АН, ред. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. М.: Антидор; 2002. 440 с.
 19. Котов СВ, Турбина ЛГ, Бобров ПД, Фролов АА, Павлова ОГ, Курганская МЕ, Бирюкова ЕВ. Применение комплекса «интерфейс «мозг – компьютер» и экзоскелет» и техники воображения движения для реабилитации после инсульта. *Альманах клинической медицины.* 2015;39:15–21. doi: 10.18786/2072-0505-2015-39-15-21.
 20. Бирюкова ЕВ, Павлова ОГ, Курганская МЕ, Бобров ПД, Турбина ЛГ, Фролов АА, Давыдов ВИ, Сильченко АВ, Мокиенко ОА. Восстановление двигательной функции руки с помощью экзоскелета кисти, управляемого интерфейсом мозг – компьютер. Случай пациента с обширным поражением мозговых структур. *Физиология человека.* 2016;42(1):19–30. doi: 10.7868/50131164616010033.
- ## References
1. Faralli A, Bigoni M, Mauro A, Rossi F, Carulli D. Noninvasive strategies to promote functional recovery after stroke. *Neural Plast.* 2013;2013:854597. doi: 10.1155/2013/854597.
 2. Yoon JA, Koo BI, Shin MJ, Shin YB, Ko HY, Shin YI. Effect of constraint-induced movement therapy and mirror therapy for patients with subacute stroke. *Ann Rehabil Med.* 2014;38(4):458–66. doi: 10.5535/arm.2014.38.4.458.
 3. Kotov SV. Novye tekhnologii v diagnostike i lechenii bol'nykh v ostrom periode insul'ta [New technologies in diagnostics and treatment of acute stroke patients]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal].* 2014;22(10):712–6 (in Russian).
 4. Lin BS, Pan JS, Chu TY, Lin BS. Development of a Wearable Motor-Imagery-Based Brain-Computer Interface. *J Med Syst.* 2016;40(3):71. doi: 10.1007/s10916-015-0429-6.
 5. Hwang HJ, Kwon K, Im CH. Neurofeedback-based motor imagery training for brain-computer interface (BCI). *J Neurosci Methods.* 2009;179(1):150–6. doi: 10.1016/j.jneumeth.2009.01.015.
 6. Mrachacz-Kersting N, Jiang N, Stevenson AJ, Niazi IK, Kostic V, Pavlovic A, Radovanovic S, Djuric-Jovicic M, Agosta F, Dremstrup K, Farina D. Efficient neuroplasticity induction in chronic stroke patients by an associative brain-computer interface. *J Neurophysiol.* 2016;115(3):1410–21. doi: 10.1152/jn.00918.2015.
 7. Neuper C, Scherer R, Reiner M, Pfurtscheller G. Imagery of motor actions: differential effects of kinesthetic and visual-motor mode of imagery in single-trial EEG. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2005;25(3):668–77. doi: 10.1016/j.cog-brainres.2005.08.014.
 8. Dimyan MA, Cohen LG. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(2):76–85. doi: 10.1038/nrneurol.2010.200.
 9. Prasad G, Herman P, Coyle D, McDonough S, Crosbie J. Applying a brain-computer interface to support motor imagery practice in people with stroke for upper limb recovery: a feasibility study. *J Neuroeng Rehabil.* 2010;7:60. doi: 10.1186/1743-0003-7-60.
 10. Ang KK, Guan C, Chua KS, Ang BT, Kuah C, Wang C, Phua KS, Chin ZY, Zhang H. Clinical study of neurorehabilitation in stroke using EEG-based motor imagery brain-computer interface with robotic feedback. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010;2010:5549–52. doi: 10.1109/IEMBS.2010.5626782.
 11. Pichiorri F, Morone G, Petti M, Toppi J, Pisotta I, Molinari M, Paolucci S, Inghilleri M, Astolfi L, Cincotti F, Mattia D. Brain-computer interface boosts motor imagery practice during stroke recovery. *Ann Neurol.* 2015;77(5):851–65. doi: 10.1002/ana.24390.
 12. Ang KK, Chua KS, Phua KS, Wang C, Chin ZY, Kuah CW, Low W, Guan C. A Randomized Controlled Trial of EEG-Based Motor Imagery Brain-Computer Interface Robotic Rehabilitation for Stroke. *Clin EEG Neurosci.* 2015;46(4):310–20. doi: 10.1177/1550059414522229.
 13. Kotov SV, Turbina LG, Bobrov PD, Frolov AA, Pavlova OG, Kurganskaya ME, Biryukova EV. Reabilitatsiya bol'nykh, pereneskhiv insul't, s pomoshch'yu bioinzhenernogo kompleksa «interfeys mozg-komp'yuter+ekzoskelet» [Rehabilitation of post-stroke patients using a bioengineering system “brain-computer interface+exoskeleton”]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry].* 2014;14(12–2):66–72 (in Russian).
 14. Frolov AA, Mokienko OA, Lyukmanov RKh, Chernikova LA, Kotov SV, Turbina LG, Bobrov PD, Biryukova EV, Kondur AA, Ivanova GE, Staritsyn AN, Bushkova YuV, Dzhalongoniya IZ, Kurganskaya ME, Pavlova OG, Budilin SYU, Aziatskaya GA, Khizhnikova AE, Chervyakov AV, Luk'yanov AL, Nadareyshvili GG. Predvari-



tel'nye rezul'taty kontroliruemogo issledovaniya effektivnosti tekhnologii IMK – ekzoskelet pri postinsul'tnom pareze ruki [Preliminary results of a controlled study of BCI-exoskeleton technology efficacy in patients with post-stroke arm paresis]. Vestnik RGMU [Bulletin of RSMU]. 2016;(2):17–25 (in Russian).

15. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther.* 1987;67(2):206–7.
16. Fugl-Meyer AR, Jääskö L, Leyman I, Olsson S, Stegling S. The post-stroke hemiplegic patient. 1. A method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med.* 1975;7(1):13–31.
17. Lyle RC. A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilita-

tion treatment and research. *Int J Rehabil Res.* 1981;4(4):483–92.

18. Belova AN, editor. Shkaly, testy i oprosniki v meditsinskoy reabilitatsii [Scales, tests and questionnaires in medical rehabilitation]. Moscow: Antidor; 2002. 440 p. (in Russian).
19. Kotov SV, Turbina LG, Bobrov PD, Frolov AA, Pavlova OG, Kurganskaya ME, Biryukova EV. Primenenie kompleksa «interfeys “mozg – komp'yuter” i ekzoskelet» i tekhniki vobrazheniya dvizheniya dlya reabilitatsii posle insul'ta [The use of a complex “brain-computer interface and exo-skeleton” and movement imagination technique for post-stroke rehabilitation]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2015;39:15–21 (in

Russian). doi: 10.18786/2072-0505-2015-39-15-21.

20. Biryukova EV, Pavlova OG, Kurganskaya ME, Bobrov PD, Turbina LG, Frolov AA, Davydov VI, Sil'chenko AV, Mokienko OA. Vosstanovlenie dvigatel'noy funktsii ruki s pomoshch'yu ekzoskeleta kisti, upravlyаемого interfeysom mozg – komp'yuter. Cluchay patsienta s obshirnym porazheniem mozgovykh struktur [Restoration of the arm motor function with the use of a hand exoskeleton directed by a brain-computer interface. A case of the patient with an extensive brain injury]. *Fiziologiya cheloveka [Human Physiology].* 2016;42(1):19–30 (in Russian). doi: 10.7868/S0131164616010033.

Efficacy of complex neurorehabilitation of patients with a post-stroke arm paresis with the use of a brain-computer interface + exoskeleton system

Frolov A.A.¹ • Biryukova E.V.^{1,2} • Bobrov P.D.¹ • Kurganskaya M.E.¹ • Pavlova O.G.¹ • Kondur A.A.³ • Turbina L.G.³ • Kotov S.V.³

Background: Rehabilitation of patients with post-stroke motor disorders with the use of a brain-computer interface (BCI)+exoskeleton may raise the rehabilitation to a new high-tech level and allow for an effective correction of the post-stroke dysfunction. **Aim:** To assess the efficacy of BCI+exoskeleton procedures for neurorehabilitation of patients with post-stroke motor dysfunction. **Materials and methods:** The study included 40 patients with a history of cerebral stroke (mean age 59±10.4 years, 26 male and 14 female). Thirty six of them had had an ischemic stroke and 4, a hemorrhagic stroke from 2 months to 4 years before the study entry. All patients had a various degree post-stroke hemiparesis predominantly of the arm. The main group patients (n=20), in addition to conventional therapy, had 10 sessions (3 times daily) of BCI+exoskeleton. The BCI recognized the hand ungrasping imagined by the patient and, by a feedback signal, the exoskeleton exerted the passive movement in the paretic arm. The control group patients (n=10) had 10 BCI+exoskeleton sessions without imaginary movements, and the exoskeleton functioned in a random mode. The comparison group included 10 patients who received only standard treatment. **Results:** At the end of rehabilitation treatment (day 14), all study

groups demonstrated an improvement in the function of the paretic extremity. There was an improvement of functioning and daily activities in the main group, compared to the control and the comparison groups: the change in the modified Rankin scale score was 0.4±0.1, 0.1±0.1 and 0±0.2 (p<0.05), in the Bartel scale score, 5.6±0.8, 2.3±0.3 and 1±0.2 (p<0.001), respectively. In the BCI+exoskeleton group the motor function of the paretic arm assessed by the ARAT scale, improved by 5.5±1.3 points (2.4±0.6 points in the control group and 1.9±0.7 in the comparison group, p<0.05), and as assessed by the Fugl-Meyer scale, by 10.8±1.5 points (3.8±1.05 points in the comparison group, p<0.001). **Conclusion:** Rehabilitation of patients with post-stroke paresis with the use of BCI+exoskeleton led not also to a decrease in neurological deficit and an improvement of the paretic arm motor function, but also improved parameters of daily activities. Further studies of the effects of BCI+exoskeleton rehabilitation procedures on the course of motor function restoration are planned.

Key words: stroke, arm paresis, rehabilitation, neurointerface, brain, computer, exoskeleton

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-280-286

Frolov Aleksandr A. – PhD in Biology, Professor; Head of Mathematical Neurobiology of Learning Laboratory¹

Biryukova Elena V. – PhD in Biology, Senior Research Fellow, Mathematical Neurobiology of Learning Laboratory^{1,2}

Bobrov Pavel D. – Research Fellow, Mathematical Neurobiology of Learning Laboratory¹

Kurganskaya Marina E. – PhD, Research Fellow, Mathematical Neurobiology of Learning Laboratory¹

Pavlova Ol'ga G. – PhD in Biology, Senior Research Fellow, Mathematical Neurobiology of Learning Laboratory¹

Kondur Anna A. – Postgraduate Student, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty³

Turbina Lidiya G. – MD, PhD, Professor; Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty³

Kotov Sergey V. – MD, PhD, Professor; Head of Department of Neurology; Head of Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

✉ 61/2–10 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 73 62. E-mail: kotovsv@yandex.ru

¹Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of Russian Academy of Sciences; 5A Butlerova ul., Moscow, 117485, Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russian Federation

³Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Модифицируемые факторы риска инсульта у пациентов малого городского поселения

Козьякин В.В.¹ • Исакова Е.В.¹

Козьякин Владимир Владимирович – аспирант кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Исакова Елена Валентиновна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. неврологического отделения, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (916) 904 85 52.
E-mail: isakovael@mail.ru

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Актуальность. Изучение распространенности факторов риска имеет большое практическое значение. В Российской Федерации проведено недостаточное количество исследований, отражающих конкретные показатели по модифицируемым и немодифицируемым факторам риска развития инсульта. Не определено их взаимодействие и влияние отдельно взятого фактора. **Цель** – оценка распространенности модифицируемых факторов риска (фибрилляция предсердий, ожирение) среди пациентов с церебральным инсультом малого городского поселения. **Материал и методы.** Проведено обследование 129 пациентов, проживающих в малом городском поселении и находящихся на лечении в стационаре по поводу церебрального инсульта в остром периоде. **Результаты.** У 52 (40,31%) больных с инсультом выявлено наличие кардиогенной патологии, в том числе у 27 (20,93%) – фибрилляции предсердий. Большинство больных с фибрилляцией предсердий (n=23; 85,19%) не

получали антиромботическую терапию до развития инсульта или принимали препараты нерегулярно. Повышенный индекс массы тела отмечен у 98 (75,97%) больных. Среднее значение индекса массы тела у женщин было статистически значимо выше, чем у мужчин (p=0,0002). Абдоминальное ожирение диагностировано у 80 (62,02%) пациентов и также чаще встречалось у женщин (p<0,0001). **Заключение.** Среди пациентов с инсультом малого городского поселения выявлена значительная распространенность таких факторов риска, как фибрилляция предсердий и ожирение. Отмечена недостаточность, практическое отсутствие контроля фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: инсульт, профилактика, факторы риска, фибрилляция предсердий, ожирение, абдоминальное ожирение

Церебральный инсульт представляет собой синдром, причиной развития которого могут быть самые разные заболевания и состояния, определяемые как факторы риска. К основным из них относят пожилой возраст, артериальную гипертензию, гиперхолестеринемия, атеросклероз, заболевания сердца (фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда, аневризма левого желудочка, искусственный клапан сердца, ревматическое поражение клапанов сердца, кардиомиопатия, инфекционный эндокардит), сахарный диабет. Большое влияние оказывают также курение, злоупотребление алкоголем, недостаточная физическая активность, неблагоприятная наследственность, низкий вес при рождении и другие факторы.

При многочисленности и многообразии факторов риска роль каждого из них в развитии церебрального инсульта определена с разной степенью достоверности. Согласно данным одного из недавних крупных международных исследований INTERSTROKE, посвященного оценке вклада уже известных и новых факторов риска в развитие инсульта, оказалось: на 88% случаев инсульта всех типов приходится только десять факторов риска, причем на развитие церебрального инсульта значимое влияние оказывали пять из них: артериальная гипертензия, курение, абдоминальное ожирение, несбалансированная диета и злоупотребление алкоголем [1].

Все известные на сегодняшний день факторы риска подразделяются на немодифицируемые и модифицируемые. Одним из ведущих модифицируемых факторов риска развития инсульта признана артериальная гипертензия. Согласно данным территориально-популяционного регистра Российской Федерации, в 2009 г. распространенность артериальной гипертензии у мужчин, перенесших инсульт, составляла 97,3%, у женщин – 95,8%, в 2010 г. этот показатель составил 97,5 и 94,8% соответственно [2]. Мы получили схожие данные, свидетельствующие о значительной распространенности артериальной гипертензии среди пациентов с церебральным инсультом малого городского поселения Московской области: частота артериальной гипертензии у больных с инсультом равнялась 94,6% (93,8% среди мужчин и 95,3% среди женщин, $p > 0,05$) [3].

Артериальная гипертензия редко протекает изолированно, как правило, сочетаясь с другими факторами сердечно-сосудистого риска: дислипидемией, нарушением толерантности к глюкозе, ожирением. По данным Фрамингемского исследования, изолированное течение артериальной

гипертензии отмечено менее чем у 20% больных [4]. Длительное течение этого заболевания приводит к поражению органов-мишеней. У пациентов с артериальной гипертензией в ответ на повышенную гемодинамическую нагрузку и хроническую нейрогуморальную активацию развивается гипертрофия левого желудочка, приводящая к диастолической дисфункции, увеличивается риск развития фибрилляции предсердий, которая повышает риск развития ишемического инсульта в 3–4 раза [5]. В ходе Фрамингемского исследования установлено: при фибрилляции предсердий риск развития ишемического инсульта возрастает в 5–7 раз по сравнению с людьми тех же демографических групп с синусовым ритмом [6]. То же относится и к риску развития летального исхода, причем больничная летальность увеличивается вне зависимости от пола пациента [7]. На структурно-функциональное состояние сердечной мышцы отрицательное влияние оказывают также метаболические нарушения и ожирение [8].

Коррекция модифицируемых факторов риска позволяет стимулировать работу, направленную на снижение риска инсульта. Однако эпидемиологические исследования по изучению распространенности факторов риска и их вклада в развитие суммарного сердечно-сосудистого риска проведены в недостаточном объеме, что затрудняет принятие решений о стратегии профилактики и оценке ее эффективности [9, 10, 11]. В этой связи продолжают проводиться исследования, направленные на выявление факторов риска, анализ их влияния, оценку возможности коррекции в различных популяциях (городское и сельское население, густонаселенные мегаполисы и небольшие городские поселения). Определяется вклад каждого отдельно взятого фактора риска, а также результат их взаимного действия [12, 13, 14, 15].

Кроме того, анализируются пути и перспективы наиболее эффективной работы с населением из группы здоровых людей и с пациентами, входящими в группу высокого риска. В том числе – использование медийных средств, современных телефонных приложений с целью повышения медицинской грамотности, а следовательно, мотивации, понимания важности превентивных мероприятий, направленных на предотвращение развития инсульта, а также повышения приверженности профилактическому лечению [16, 17, 18].

Полученные в ходе исследований данные могут стать основой образовательных программ, комплексных обучающих и диагностических



алгоритмов массовой стратегии и стратегии высокого риска – значимых компонентов плана проведения профилактических мероприятий, имеющих целью снижение заболеваемости и смертности при инсульте как в отдельном регионе, так и на территории Российской Федерации в целом.

Материал и методы

Проведено обследование и лечение пациентов с острым церебральным инсультом, поступивших в стационар городской больницы малого городского поселения Московской области. Общая численность населения данного муниципального образования составляет 21 814 человек, а исключая возрастную группу моложе 18 лет – 17 087 (7925 мужчин и 9162 женщины). Регистрировали все случаи инсульта (первичного, повторного) в течение одного года с 01.01.2012 по 31.12.2012. В малом городском поселении функционирует одна городская больница, включающая стационарное, амбулаторно-поликлиническое отделения и станцию скорой медицинской помощи. При анализе были учтены данные отдела медицинской статистики лечебно-профилактического учреждения и учетная документация управления записи актов гражданского состояния.

При развитии церебрального инсульта пациенты малого городского поселения были госпитализированы в стационар в 100% случаев. Комплексное клиническое обследование включало оценку неврологического статуса, общеклинические и биохимические исследования крови и мочи, электрокардиографическое исследование, холтеровское мониторирование, нейровизуализационное исследование головного мозга.

Диагностику церебрального инсульта, уточнение его характера и локализации проводили на основании оценки неврологического статуса, нейровизуализационного исследования (магнитно-резонансная томография) головного мозга, дуплексного сканирования магистральных артерий головы, транскраниальной ультразвуковой доплерографии.

Абдоминальное ожирение диагностировали согласно критериям Всероссийского научного общества кардиологов и Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (ВНОК/РМОАГ, 2009) при значении показателя окружности талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. Окружность талии измеряли при помощи сантиметровой ленты, накладываемой циркулярно в положении пациента «стоя». Мерную ленту держали горизонтально. Точкой

измерения была середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле Кетле: $ИМТ = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (м)}^2}$, возведенный в квадрат [19].

При сборе анамнеза учитывали основные факторы риска развития инсульта. Оценивали информацию, полученную во время опроса пациента и его родственников, а также при анализе данных медицинской документации амбулаторно-поликлинической службы (амбулаторные карты формы № 025/у, утвержденной приказом Минздрава СССР от 04.10.1980 № 1030), талонов скорой медицинской помощи (форма № 114/у, утвержденная приказом Минздрава СССР от 04.10.1980 № 1030), результатов обследования пациентов в условиях стационара.

Полученные в ходе исследования данные истории болезни, особенности анамнеза, фармакотерапии до инсульта, сведения о состоянии пациента при госпитализации, информация о тактике лечения, медикаментозной терапии, рекомендованной при выписке из стационара, вносились в специально разработанную унифицированную «Карту пациента», а впоследствии – в электронную базу данных.

Для статистической обработки материала использовали пакет программы BioStat 2009 Professional 5.8.4. При сравнении двух зависимых выборок применяли парный двухвыборочный t-критерий и непараметрический тест Уилкоксона. При сравнении двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна – Уитни (U-критерий). Нормальность распределения оценивали при помощи критерия Д'Агостино – Пирсона. Корреляционный анализ двух выборок проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для всех видов статистического анализа различия между группами признавались статистически значимыми при допустимой вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

За период с 01.01.2012 по 31.12.2012 в малом городском поселении Московской области было зафиксировано 129 случаев заболевания инсультом: у 65 (50,39%) мужчин и 64 (49,61%) женщин. Средний возраст пациентов составлял $65,84 \pm 0,85$ года (мужчин – $64 \pm 1,21$, женщин – $67,79 \pm 1,17$ года). Соотношение числа случаев первичного и повторного инсульта было 3,6:1. Первичный инсульт диагностирован у 101 (78,3%) пациента, повторный – у 28 (21,7%).

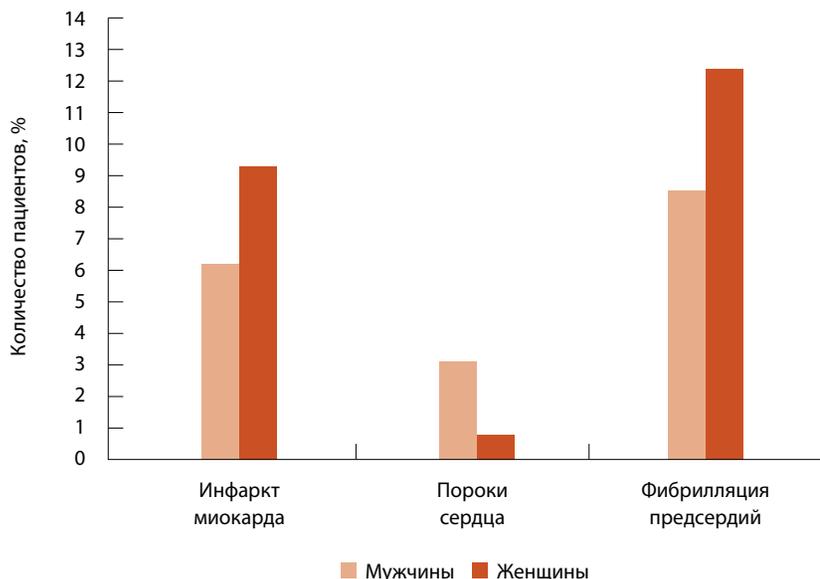


Рис. 1. Частота заболеваний сердца у пациентов с инсультом малого городского поселения

При обследовании заболевания сердца были выявлены у 52 (40,31%) больных. Среди них было 23 (17,83%) мужчины и 29 (22,48%) женщин ($p > 0,05$) (рис. 1). Инфаркт миокарда в анамнезе был у 20 (15,50%) больных (8 мужчин и 12 женщин). Пороки сердца были диагностированы у 5 (3,88%) пациентов (4 мужчин и 1 женщины).

Наличие фибрилляции предсердий (пароксизмальная, перманентная) было установлено у 27 (20,93%) больных с инсультом из 129 (11 мужчин и 16 женщин), в том числе у 19 (18,81%) из 101 пациента с первичным инсультом и у 8 (28,57%) из 28 больных с повторным инсультом. Различия между распространенностью фибрилляции предсердий у больных с первичным и повторным инсультом не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$). Артериальная гипертония у пациентов с фибрилляцией предсердий встречалась в 100% случаев.

Статистически значимого различия в распространенности фибрилляции предсердий в подгруппе пациентов с инсультом и сахарным диабетом и подгруппе пациентов с инсультом без сахарного диабета не обнаружено ($p = 0,41$). При этом известно, что нарушения ритма сердечной деятельности достаточно часто встречаются при метаболических заболеваниях. У пациентов с инсультом, страдающих сахарным диабетом, фибрилляция предсердий выявлена в 4 (13,33%) наблюдениях из 30. У больных с инсультом, но без сахарного диабета фибрилляция предсердий зарегистрирована в 23 (23,23%) наблюдениях из 99.

Согласно современным рекомендациям, для профилактики церебрального инсульта при фибрилляции предсердий показана антитромботическая терапия (в отсутствие противопоказаний). По данным проведенного анализа, антитромботическую терапию (варфарин) принимали постоянно только 4 (14,81%) из 27 пациентов с фибрилляцией предсердий. Непостоянный прием препаратов (варфарин, ацетилсалициловая кислота) отмечали 16 (59,26%) больных из 27. Не принимали препараты вообще 7 (25,93%) больных из 27. Следовательно, большая часть больных с фибрилляцией предсердий (23 из 27; 85,19%) до развития церебрального инсульта не принимали вообще или принимали непостоянно предписанные антитромботические препараты.

Таким образом, заболевания сердца были выявлены у 52 (40,31%) больных с инсультом, среди них половину случаев составила фибрилляция предсердий (20,93%).

Однако, как показывают результаты исследований, не все инсульты, ассоциирующиеся с фибрилляцией предсердий, являются прямым следствием аритмии, необходимо учитывать и другие дополнительные факторы риска. Помимо артериальной гипертонии, которая при фибрилляции предсердий сопряжена со снижением скорости кровотока в ушке левого предсердия, диастолической дисфункцией желудочков, у многих больных имеются сопутствующий атеросклероз и ожирение.

Повышенный индекс массы тела
Вследствие развития артериальной гипертонии и сахарного диабета повышенный ИМТ связан с увеличением риска инсульта, как у мужчин, так и у женщин. При этом абдоминальное ожирение в большей степени, чем общее, ассоциируется с риском инсульта [20, 21].

Повышенный ИМТ (более 25 кг/м²) отмечен в большинстве случаев – в 75,97% (98 больных) (таблица). Избыточная масса тела была зарегистрирована у 40,31% (52 больных), ожирением страдали 35,67% (46 больных). ИМТ менее 25 кг/м² был у 24,3% (31 больной). Среднее значение ИМТ составляло 29,55 ± 0,54 кг/м² у женщин и 26,78 ± 0,46 кг/м² у мужчин ($p = 0,0002$).

Проведенный анализ показал отсутствие зависимости ИМТ от таких факторов, как образование пациентов (наличие среднего / высшего и/или среднетехнического образования), особенности семейного положения (женат (замужем) / разведен (разведена) / вдовец (вдова)), пенсионный возраст, трудовая занятость (работает / не работает),

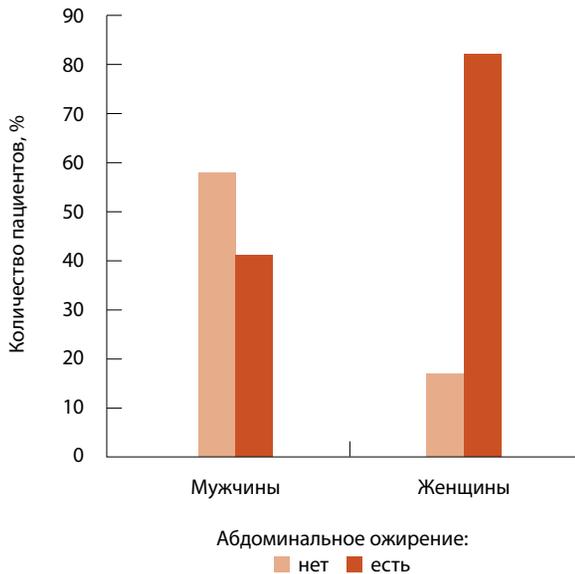


Рис. 2. Распространенность абдоминального ожирения у пациентов с инсультом

уровень материального дохода. У пациентов пенсионного возраста ($n=99$) среднее значение ИМТ составляло $28,35 \pm 0,41$ кг/м², у пациентов не пенсионного возраста ($n=30$) – $27,51 \pm 0,86$ кг/м² ($p=0,3$); у работающих ($n=25$) и неработающих ($n=104$) – $28,36 \pm 0,94$ и $28,11 \pm 0,4$ кг/м² соответственно ($p=0,99$); у не состоящих в браке (разведен) / вдовец (вдова)) ($n=60$) и у женатых (замужних) ($n=69$) – $28,25 \pm 0,54$ и $28,07 \pm 0,51$ кг/м² ($p=0,78$); у пациентов со средним ($n=45$) и высшим/среднетехническим образованием ($n=84$) – $27,91 \pm 0,66$ и $28,29 \pm 0,45$ кг/м² ($p=0,71$); при среднем доходе на члена семьи до 15000 рублей в месяц ($n=115$) и более 15000 рублей в месяц – $28,28 \pm 0,40$ и $27,15 \pm 1,05$ кг/м² ($p=0,31$).

Не выявлено статистически значимой разницы показателя ИМТ в зависимости от наличия

или отсутствия артериальной гипертонии, что было связано с широкой распространенностью данного фактора риска у больных с инсультом: заболевание было диагностировано у 94,6% обследованных. Артериальной гипертонией страдали 28 (90,32%) из 31 больного, имеющего ИМТ менее 25 кг/м², и 94 (95,91%) из 98 пациентов, имеющих ИМТ более 25 кг/м² ($p=0,585$).

В результате исследования была выявлена зависимость значения ИМТ от наличия сахарного диабета у больных с инсультом: у таких пациентов ($n=30$) отмечено статистически значимое увеличение среднего значения ИМТ – $30,06 \pm 0,69$ кг/м² – по сравнению с пациентами с инсультом, но без сахарного диабета ($n=99$), в этой подгруппе среднее значение ИМТ составляло $27,58 \pm 0,42$ кг/м² ($p=0,0036$).

Абдоминальное ожирение

Обследование показало, что абдоминальное ожирение было более чем у половины больных с инсультом: у 80 (62,02%) пациентов из 129, в том числе у 53 (41,09%) женщин и 27 (20,93%) мужчин. В целом частота абдоминального ожирения у женщин с инсультом составила 82,82% (53 из 64 пациенток), у мужчин – 41,54% (27 из 65 пациентов), межгрупповые различия достигли уровня статистической значимости ($p < 0,0001$) (рис. 2).

Результаты исследования свидетельствовали об отсутствии статистически значимой разницы показателя окружности талии у пациентов с инсультом при наличии или отсутствии сахарного диабета ($p=0,12$): у пациентов с инсультом и сахарным диабетом ($n=30$) средний показатель окружности талии составлял $94,36 \pm 1,81$ см, у пациентов с инсультом без сахарного диабета ($n=99$) – $91,09 \pm 1,04$ см. Сахарный диабет считается фактором риска, взаимосвязанным с абдоминальным ожирением и входящим в состав

Индекс массы тела у пациентов с инсультом ($n=129$)

Индекс массы тела, кг/м ²	Общая группа, абс. (%)	Женщины, абс. (%)	Мужчины, абс. (%)
16–18,5	1 (0,78)	0	1 (0,78)
18,5–25	30 (23,26)	10 (7,75)	20 (15,5)
25–30	52 (40,31)	21 (16,27)	31 (24,03)
30–35	42 (32,56)	30 (23,26)	12 (9,3)
35–40	3 (2,33)	3 (2,33)	0
40 и более	1 (0,78)	1 (0,78)	0

так называемого метаболического синдрома. Отсутствие статистически значимого различия, полученного в нашем исследовании, можно объяснить недостаточностью выборки, а также техническими погрешностями при проведении антропометрического исследования.

Не было получено статистически значимых различий при анализе показателей окружности талии в зависимости от пола больных с инсультом при наличии и отсутствии сахарного диабета. Так, у женщин с инсультом и сахарным диабетом ($n=21$) средний показатель окружности талии составлял $93,38 \pm 2,06$ см, у женщин без сахарного диабета ($n=43$) – $90,16 \pm 1,58$ см ($p=0,18$), а у мужчин – $96,67 \pm 3,71$ ($n=9$) и $91,8 \pm 1,39$ см ($n=56$) соответственно ($p=0,22$).

Обсуждение

Проведенное исследование показало значительную распространенность среди пациентов с инсультом малого городского поселения таких модифицируемых факторов риска инсульта, как кардиогенная патология, включая фибрилляцию предсердий, и ожирение. При этом ожирение, в том числе его абдоминальная форма, было диагностировано более чем у половины пациентов с инсультом, статистически значимо чаще встречаясь у женщин по сравнению с мужчинами.

Наличие данных факторов риска у большого числа больных с инсультом, наряду с артериальной гипертонией, имевшей место в 94,6% случаев, считается прогностически неблагоприятным. Сочетание факторов снижает не только эффективность проводимой терапии, способствует развитию осложнений, но и уменьшает приверженность пациентов к лечению, препятствуя мероприятиям вторичной профилактики. По данным работ, проведенных в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, наличие сахарного диабета снижает вероятность достижения эффективного контроля артериального давления в 1,4, гиперхолестеринемии – в 1,5, а ожирения – в 1,7 раза. В случае если у пациента представлены три фактора риска, эффективность лечения снижается вдвое. Кроме того, наличие метаболических нарушений у больных с артериальной гипертонией способствует более тяжелому течению заболевания, увеличивая

вероятность поражения сердца и мозга почти в 5 раз, почек – в 3 раза, сосудов в 2 раза [22].

Среди значимых результатов нашего исследования отметим выявление недостаточного фармакологического контроля такого фактора риска, как фибрилляция предсердий. Большая часть пациентов с фибрилляцией предсердий до развития церебрального инсульта не принимали вообще или принимали непостоянно предписанные антитромботические препараты, что стало свидетельством недостаточной медицинской грамотности пациентов в данном вопросе. При этом не вызывает сомнений, что постоянная антитромботическая терапия – краеугольный камень при разработке грамотного подхода для проведения первичной и вторичной профилактики инсульта у больных с данным фактором риска.

Выводы

1. При обследовании пациентов с инсультом малого городского поселения, поступивших в стационар в остром периоде, заболевания сердца были выявлены у 40,3%, в том числе фибрилляция предсердий – у 20,93%.
2. Большая часть больных с фибрилляцией предсердий (85,19%) не принимали вообще или принимали непостоянно предписанные антитромботические препараты до развития церебрального инсульта.
3. Повышенный индекс массы тела отмечался у большинства обследованных – в 75,97% случаев, из них ожирение было диагностировано у 35,67% больных. Абдоминальная форма ожирения была выявлена у 62,02%. Ожирение ($p=0,0002$) и его абдоминальная форма ($p<0,0001$) статистически значимо чаще встречались у женщин.
4. У пациентов с инсультом, страдающих сахарным диабетом, отмечено статистически значимое увеличение среднего значения ИМТ по сравнению с пациентами с инсультом, но без сахарного диабета ($p=0,0036$). У обследованных больных с инсультом не выявлена зависимость ИМТ от таких факторов, как образование, особенности семейного положения, пенсионный возраст, участие в трудовой деятельности, материальный доход. ©

Литература

- | |
|---|
| 1. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusoff K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. <i>Lancet</i> . 2010;376(9735):112–23. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3. |
|---|



2. Стаховская ЛВ, Ключихина ОА, Богатырева МД, Коваленко ВВ. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(5):4–10.
3. Козьяйкин ВВ, Исакова ЕВ, Елисеев ЮВ. Ведущие факторы риска инсульта и их контроль у пациентов малого городского поселения Московской области. Альманах клинической медицины. 2015;39:56–61. doi: 10.18786/2072-0505-2015-39-56-61.
4. Stokes J 3rd, Kannel WB, Wolf PA, D'Agostino RB, Cupples LA. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study – 30 years of follow-up. Hypertension. 1989;13(5 Suppl):113–8.
5. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Neurology. 2007;69(6):546–54.
6. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 1991;22(8):983–8. doi: 10.1161/01.STR.22.8.983.
7. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation. 1998;98(10):946–52. doi: 10.1161/01.CIR.98.10.946.
8. Шарипова ГХ, Саидова МА, Жернакова ЮВ, Чазова ИЕ. Влияние метаболического синдрома на поражение сердца у больных артериальной гипертензией. Альманах клинической медицины. 2015; Спецвыпуск 1: 102–110. doi: 10.18786/2072-0505-2015-1-102-110.
9. Верещагина ЕВ, Исакова ЕВ, Котов СВ. Анализ медицинской грамотности и определение степени риска развития инсульта у пожилых пациентов. Клиническая геронтология. 2011;17(9–10):73.
10. Worthmann H, Schwartz A, Heidenreich F, Sindern E, Lorenz R, Adams HA, Flemming A, Luettje K, Walter U, Haertle B, Dengler R. Educational campaign on stroke in an urban population in Northern Germany: influence on public stroke awareness and knowledge. Int J Stroke. 2013;8(5):286–92. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00809.x.
11. Колчу ИГ, Романова МВ, Козьяйкин ВВ, Котов СВ, Исакова ЕВ. Влияние приверженности к антигипертензивной терапии на течение и исход церебрального инсульта. Клиническая геронтология. 2013;19(5–6):22–7.
12. Марцевич СЮ, Кутишенко НП, Суворов АЮ. Основные подходы к первичной профилактике мозгового инсульта. Consilium Medicum. 2015;17(9):12–5.
13. Стаховская ЛВ, Ключихина ОА. Характеристика основных типов инсульта в России (по данным территориально-популяционного регистра 2009–2013 гг.). Consilium Medicum. 2015;17(9):8–11.
14. Bèjot Y, Daubail B, Giroud M. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives. Rev Neurol (Paris). 2016;172(1):59–68. doi: 10.1016/j.neurol.2015.07.013.
15. Исакова ЕВ, Котов СВ. Коррекция гиперхолестеринемии, гипергликемии и ожирения – важные составляющие первичной профилактики инсульта. Русский медицинский журнал. 2014;22(10):707–10.
16. Козьяйкин ВВ, Котов СВ, Исакова ЕВ, Кель НВ, Волченкова ТВ. Особенности инсульта у пациентов малого городского поселения Московской области. Клиническая геронтология. 2013;19(11–12):26–8.
17. Колчу ИГ, Исакова ЕВ. Вторичная профилактика церебрального инсульта. Справочник поликлинического врача. 2011;(9):64–6.
18. Кель НВ, Котов СВ, Исакова ЕВ. Эффективность группового обучения методам первичной профилактики инсульта. Клиническая геронтология. 2010;16(9–10):36а–7.
19. Чазова ИЕ. Рекомендации ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(6 Прилож. 2).
20. Liu L, Zhan L, Wang Y, Bai C, Guo J, Lin Q, Liang D, Xu E. Metabolic syndrome and the short-term prognosis of acute ischemic stroke: a hospital-based retrospective study. Lipids Health Dis. 2015;14:76. doi: 10.1186/s12944-015-0080-8.
21. Song HY, Nam KA. Effectiveness of a Stroke Risk Self-Management Intervention for Adults with Prehypertension. Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci). 2015;9(4):328–35. doi: 10.1016/j.anr.2015.10.002.
22. Чазова ИЕ, Недогода СВ, Жернакова ЮВ, Сусеков АВ, Медведева ИВ, Шестакова МВ. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. Кардиологический вестник. 2014;1X(1):3–57.

References

1. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf S, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. Lancet. 2010;376(9735):112–23. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3.
2. Stakhovskaya LV, Klochikhina OA, Bogatyreva MD, Kovalenko VV. Epidemiologiya insul'ta v Rossii po rezul'tatam territorial'no-populyatsionnogo registra (2009–2010) [Epidemiology of stroke in the Russian Federation: results of territory's population registry (2009–2010)]. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2013;113(5):4–10 (in Russian).
3. Kozuyaykin VV, Isakova EV, Eliseev YuV. Vedushchie faktory riska insul'ta i ikh kontrol' u patientsov malogo gorodskogo poseleniya Moskovskoy oblasti [Key risk factors for stroke and their control in patients living in a small town of the Moscow Region]. Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2015;39:56–61 (in Russian). doi: 10.18786/2072-0505-2015-39-56-61.
4. Stokes J 3rd, Kannel WB, Wolf PA, D'Agostino RB, Cupples LA. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study – 30 years of follow-up. Hypertension. 1989;13(5 Suppl):113–8.
5. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Neurology. 2007;69(6):546–54.
6. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 1991;22(8):983–8. doi: 10.1161/01.STR.22.8.983.
7. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation. 1998;98(10):946–52. doi: 10.1161/01.CIR.98.10.946.
8. Sharipova GK, Saidova MA, Zhernakova YuV, Chazova IE. Vliyanie metabolicheskogo sindroma na porazhenie serdtsa u bol'nykh arterial'noy gipertoniei [The influence of metabolic syndrome on heart abnormalities in patients with arterial hypertension]. Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2015;Suppl 1:102–10 (in Russian). doi: 10.18786/2072-0505-2015-1-102-110.
9. Vereshchagina EV, Isakova EV, Kotov SV. Analiz meditsinskoy gramotnosti i opredelenie stepeni riska razvitiya insul'ta u pozhiylkh patientsov [Analysis of health literacy and risk evaluation for stroke in elderly patients]. Klinicheskaya gerontologiya. 2011;17(9–10):73 (in Russian).
10. Worthmann H, Schwartz A, Heidenreich F, Sindern E, Lorenz R, Adams HA, Flemming A, Luettje K, Walter U, Haertle B, Dengler R. Educational campaign on stroke in an urban population in Northern Germany: influence on public stroke awareness and knowledge. Int J Stroke. 2013;8(5):286–92. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00809.x.



11. Kolchu IG, Romanova MV, Kozyaykin VV, Kotov SV, Isakova EV. Vliyanie priverzhennosti k antigipertenzivnoy terapii na techenie i ishod tserbral'nogo insul'ta [Influence of adherence to antihypertensive therapy on the course and outcome of ischemic stroke]. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2013;19(5–6):22–7 (in Russian).
12. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Suvorov AYu. Osnovnye podkhody k pervichnoy profilaktike mozgovogo insul'ta [The main approaches to primary prevention of stroke]. *Consilium Medicum*. 2015;17(9):12–5 (in Russian).
13. Stakhovskaya LV, Klochikhina OA. Kharakteristika osnovnykh tipov insul'ta v Rossii (po dannym territorial'no-populyatsionnogo registra 2009–2013 gg.) [Characteristics of the main types of stroke in Russia (according to the population-based stroke register 2009–2013)]. *Consilium Medicum*. 2015;17(9):8–11 (in Russian).
14. Béjot Y, Daubail B, Giroud M. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(1):59–68. doi: 10.1016/j.neurol.2015.07.013.
15. Isakova EV, Kotov SV. Korrektsiya giperkholesterinemii, giperglikemii i ozhireniya – vazhnye sostavlyayushchie pervichnoy profilaktiki insul'ta [Treatment of hypercholesterolemia, hyperglycemia and obesity are important components of primary prevention of stroke]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal]*. 2014;22(10):707–10 (in Russian).
16. Kozyaykin VV, Kotov SV, Isakova EV, Kel' NV, Volchenkova TV. Osobennosti insul'ta u pacientov malogo gorodskogo poseleniya Moskovskoy oblasti [Features of stroke of small urban settlement of Moscow Region]. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2013;19(11–12):26–8 (in Russian).
17. Kolchu IG, Isakova EV. Vtorichnaya profilaktika tserbral'nogo insul'ta [Secondary prevention of stroke]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2011;(9):64–6 (in Russian).
18. Kel' NV, Kotov SV, Isakova EV. Effektivnost' gruppovogo obucheniya metodam pervichnoy profilaktiki insul'ta [Efficacy of group education on methods of primary prevention of stroke]. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2010;16(9–10):36a–7 (in Russian).
19. Chazova IE. Rekomendatsii VNOK po diagnostike i lecheniyu metabolicheskogo sindroma [RSCC guidelines on diagnostics and treatment of the metabolic syndrome]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2009;8(6 Suppl. 2) (in Russian).
20. Liu L, Zhan L, Wang Y, Bai C, Guo J, Lin Q, Liang D, Xu E. Metabolic syndrome and the short-term prognosis of acute ischemic stroke: a hospital-based retrospective study. *Lipids Health Dis*. 2015;14:76. doi: 10.1186/s12944-015-0080-8.
21. Song HY, Nam KA. Effectiveness of a Stroke Risk Self-Management Intervention for Adults with Prehypertension. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)*. 2015;9(4):328–35. doi: 10.1016/j.anr.2015.10.002.
22. Chazova IE, Nedogoda SV, Zhernakova YuV, Susekov AV, Medvedeva IV, Shestakova MV. Rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh arterial'noy gipertoniey s metabolicheskimi narusheniyami [Guidelines of management of patients with arterial hypertension and metabolic disorders]. *Kardiologicheskiy Vestnik*. 2014;IX(1):3–57 (in Russian).

Modifiable risk factors of the stroke in patients of a small town

Kozyaykin V.V.¹ • Isakova E.V.¹

Background: Evaluation of risk factor prevalence is of great practical importance. There have been few studies on modifiable and non-modifiable risk factors for stroke in Russian Federation. Impacts of individual factors and their interplay have not been assessed. **Aim:** To assess prevalence of modifiable risk factors (atrial fibrillation, obesity) in stroke patients living in a small town. **Materials and methods:** We assessed 129 living in a small town and admitted to a hospital due to acute stroke. **Results:** Fifty two (40.31%) stroke patients had heart disorders, including 27 patients (20.93%) with atrial fibrillation. The majority of patients with atrial fibrillation (n=23, 85.19%) had not taken any antithrombotic treatments before stroke or had not taken

them regularly. High body mass index was found in 98 (75.97%) of patients. Mean body mass index in female patients was significantly higher than that in male patients (p=0.0002). Abdominal obesity was diagnosed in 80 (62.02%) of patients and was also more prevalent among females (p<0.0001). **Conclusion:** Stroke patients in a small town have a significant prevalence of such risk factors as atrial fibrillation and obesity. The control of atrial fibrillation was insufficient, if not lacking.

Key words: stroke, prevention, risk factors, atrial fibrillation, obesity, abdominal obesity

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-287-294

Kozyaykin Vladimir V. – Postgraduate Student, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

Isakova Elena V. – MD, PhD, Professor; Principal Research Fellow, Department of Neurology; Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 904 85 52. E-mail: isakovael@mail.ru

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Острые нарушения мозгового кровообращения во время беременности, родов и в послеродовом периоде

Арустамян Р.Р.¹ • Адамян Л.В.¹ • Шифман Е.М.² • Овезов А.М.²

Актуальность. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – редкое, грозное осложнение беременности, родов и послеродового периода, приводящее к повышению материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Инсульт составляет более 12% материнской смертности. **Цель** – оценить влияние беременности на частоту ОНМК, а также воздействие цереброваскулярной патологии на течение беременности, родов и послеродового периода. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный и проспективный анализ течения беременности, родов и послеродового периода у 136 пациенток с ОНМК различной этиологии. Для верификации диагноза ОНМК и цереброваскулярной патологии использовали магнитно-резонансную томографию и ангиографию, компьютерную томографию, мультиспиральную компьютерную томографию, офтальмоскопию, электроэнцефалографию, электрокардиографию и эхокардиографию (трансторакальную и чреспищеводную), точное мониторирование артериального

давления и электрокардиограммы, ультразвуковое исследование экстра- и интракраниальных сосудов с дуплексным сканированием, церебральную ангиографию, лабораторные методы исследования. **Результаты.** Анализ 92 случаев ОНМК во время беременности, родов и послеродового периода показал, что в 38% случаев (n=35) причиной этого осложнения была различная цереброваскулярная патология. В 18,5% наблюдений (n=17) ОНМК было на фоне преэклампсии/эклампсии. Чаще всего – в 84,8% случаев (78 из 97) – ОНМК или другие проявления цереброваскулярной патологии развивались во II и III триместрах беременности. Наиболее тяжелую группу составили пациентки с внутричерепным кровоизлиянием (n=31). В этой группе было 5 летальных исходов для матерей, 1 антенатальная и 1 неонатальная гибель плодов. В 90% случаев (28 из 31) причиной внутричерепного кровоизлияния у беременных стал манифест внутримозговой сосудистой патологии (артериовенозные мальформации, артериальные аневризмы,

каверномы). Отмечено увеличение частоты разрыва артериовенозных мальформаций во время беременности в 4 раза по сравнению с аналогичным показателем в анамнезе (21 случай против 5). При этом частота разрывов артериальных аневризм и каверном во время беременности и в анамнезе была сопоставима (6 и 8 случаев и 4 и 6 случаев соответственно). **Заключение.** ОНМК – грозное осложнение беременности, приводящее к увеличению материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Беременность способствует повышению частоты манифеста артериовенозных мальформаций головного мозга.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, инсульт, внутричерепное кровоизлияние, артериальная аневризма, артериовенозная мальформация, кавернома, беременность, преэклампсия/эклампсия

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-295-300

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – редкое, грозное осложнение во время беременности, родов и в послеродовом периоде. Этот термин объединяет несколько нозологий, различных по этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям: транзиторные ишемические атаки, гипертонические церебральные кризы, малые инсульты, инсульты. В мире заболеваемость инсультом во время беременности варьирует от 9 до 34 случаев на 100 тыс. родов [1]. Смертность при этом составляет 1,4 на 100 тыс. родов, или 12% от общей материнской смертности [1, 2, 3]. Частота ишемического инсульта у молодых (возраст от 18 до 44 лет) небеременных женщин оценивается в 11,3 на 100 тыс. пациенток [4].

До настоящего времени не существует рекомендаций первого уровня убедительности доказательств по ведению беременности и родов у данной категории пациенток [5]. В этой связи целью исследования стала оценка влияния беременности на частоту ОНМК различной этиологии, а также воздействия цереброваскулярной патологии на течение беременности, родов и послеродового периода.

Материал и методы

Мы провели ретроспективный и проспективный анализ течения беременности, родов и послеродового периода у 161 женщины, находившейся на стационарном лечении с 2010 по 2015 г. в ГБУЗ «ГКБ № 15 ДЗМ» с диагнозом ОНМК



различной этиологии. В изучаемой группе были 28 беременных и рожениц, переведенных из других родовспомогательных стационаров г. Москвы. Проведение клинического исследования одобрено Межвузовским комитетом по этике (протокол № 03-15 от 13.03.2015).

Критериями включения в исследование были верифицированный диагноз ОНМК по ишемическому или геморрагическому типу различной этиологии в анамнезе или во время данной беременности; цереброваскулярной патологии с судорожным синдромом, головной болью или неврологической симптоматикой; цереброваскулярной патологии без клинических проявлений (диагностическая находка). Критерием исключения из исследования служило отсутствие верифицированного диагноза ОНМК или цереброваскулярной патологии.

Диагностика и лечение беременных, рожениц и родильниц с ОНМК осуществлялось в соответствующих отделениях командой специалистов: акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, неврологов, нейрохирургов, офтальмологов, неонатологов-реаниматологов, врачей ультразвуковой и лучевой диагностики, реабилитологов. Для верификации диагноза ОНМК у беременных и родильниц применялись следующие методы диагностики:

- магнитно-резонансная томография (МРТ) и ангиография, компьютерная томография, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ);
- офтальмоскопия;
- электроэнцефалография;
- электрокардиография и эхокардиография трансторакальная и чреспищеводная;
- суточное мониторирование артериального давления и электрокардиограммы;
- ультразвуковое исследование экстра- и интракраниальных сосудов с дуплексным сканированием;
- церебральная ангиография;
- лабораторные методы исследования.

После анализа в исследование были включены 136 пациенток в возрасте от 17 до 42 лет (в среднем – 30 лет). По паритету – первородящих было вдвое больше, чем повторнородящих (91 и 45 женщин соответственно).

Соматический анамнез был отягощен у 91 пациентки. Наиболее часто встречались заболевания сердечно-сосудистой системы, артериальная гипертензия, нейроциркуляторная дистония, анемия средней и легкой степени, заболевания мочевыводящих путей. Отягощенный гинекологический

Арустамян Рузанна Робертовна – канд. мед. наук, доцент кафедры репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования¹
✉ 125167, г. Москва, Ленинградский проспект, 43/2–100, Российская Федерация. Тел.: +7 (910) 450 94 42. E-mail: rarust@rambler.ru

Адамян Лейла Владимировна – д-р мед. наук, академик РАН, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования¹

Шифман Ефим Муниевич – д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей²

Овезов Алексей Мурадович – д-р мед. наук, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей²

¹ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20–1, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

анамнез в виде инфекций, передаваемых половым путем, искусственных абортов, невынашивания беременности и т.д. отмечен в 50 наблюдениях.

Средняя продолжительность пребывания женщин в стационаре составила 12 дней (от 1 до 73 койко-дней). Сорок пациенток провели в стационаре 14 дней и более.

Из 136 случаев ОНМК и других проявлений цереброваскулярной патологии 39 были в анамнезе, 97 осложнили течение беременности, родов и послеродового периода. В когорте женщин с осложненным анамнезом (n=39) у 16 было ОНМК по ишемическому типу, у 20 – внутричерепное кровоизлияние, 3 случая были без ОНМК. В когорте женщин с осложненным течением беременности, родов и послеродового периода (n=97) ОНМК по ишемическому типу отмечено у 61 пациентки, внутричерепное кровоизлияние у 31 и 5 случаев были без ОНМК. Таким образом, в исследуемой группе (n=136) у 77 пациенток диагностировано ОНМК по ишемическому типу, у 51 – внутричерепное кровоизлияние, у 7 женщин цереброваскулярная патология проявилась судорожным синдромом, головной болью, в 1 случае цереброваскулярная патология стала диагностической находкой.

Результаты и обсуждение

Течение беременности, родов и послеродового периода осложнили 92 случая ОНМК и 5 различных клинических проявлений цереброваскулярной патологии. При этом наиболее часто (78 случаев из 97) заболевание манифестировало во II и III триместрах (рис. 1). По данным литературы, это грозное осложнение в основном приходится на III триместр беременности, роды и послеродовый период [6]. По результатам нашего исследования увеличения частоты ОНМК в родах и в послеродовом периоде не отмечалось (2 и 8 случаев соответственно).

Женщин с ОНМК по ишемическому типу в исследуемой группе (n=136) было 77. У 42 пациенток (3 в анамнезе и 39 во время беременности) диагностирована транзиторная ишемическая атака (наиболее частая форма ОНМК по ишемическому типу), у 35 (13 в анамнезе и 22 во время беременности) – инсульт.

У 3 пациенток была неврологическая симптоматика без очагов ишемии по данным компьютерной томографии, МРТ.

Женщин с ОНМК по геморрагическому типу в анамнезе и во время беременности было 51. Наиболее тяжелую группу составила 31 пациентка, у которой внутричерепное кровоизлияние осложнило течение беременности, родов



Рис. 1. Частота острого нарушения мозгового кровообращения у беременных, рожениц и родильниц (n = 97), %

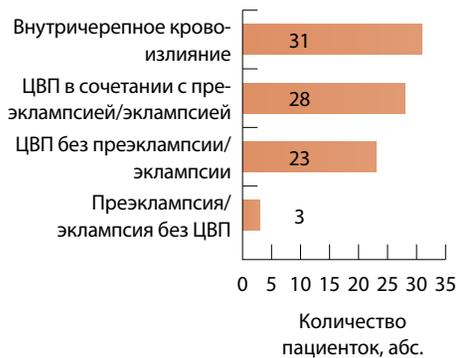


Рис. 2. Причины внутричерепного кровоизлияния, осложнившего течение беременности; ЦВП – цереброваскулярная патология

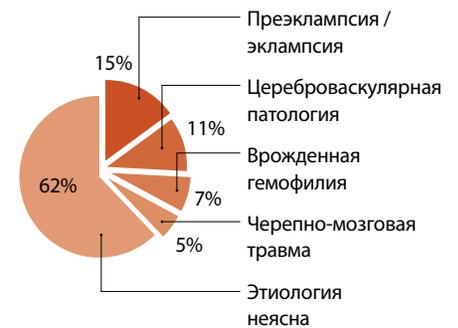


Рис. 3. Частота причин острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу, осложнивших течение беременности, родов и послеродового периода (n = 61), %

и послеродового периода. Из них в 28 наблюдениях выявлены аномалии внутримозговых сосудов, лишь в 3 случаях причиной внутричерепного кровоизлияния было акушерское осложнение без какой-либо другой патологии – преэклампсия/эклампсия. Еще в 5 клинических случаях внутричерепное кровоизлияние произошло при сочетании преэклампсии/эклампсии с цереброваскулярной патологией. В 23 из 31 случая (74%) причиной внутричерепного кровоизлияния стала цереброваскулярная патология без сочетания с какой-либо соматической патологией или осложнением беременности, в 8 случаях из 31 (26%) внутричерепное кровоизлияние произошло на фоне преэклампсии/эклампсии (рис. 2).

Нейрохирургические операции были проведены 18 пациенткам из 31 с внутричерепным кровоизлиянием, в том числе 4 – удаление внутримозговой гематомы, 4 – клипирование артериальной аневризмы, 2 – окклюзия артериальной аневризмы микроспиральями, 7 – иссечение артериовенозной мальформации, 1 – удаление каверномы. При этом 5 беременным нейрохирургические вмешательства были проведены на фоне пролонгирующей беременности во II триместре: в 1 случае – эндоскулярная окклюзия артериальной аневризмы микроспиральями, в 2 – иссечения артериовенозной мальформации, в 1 – клипирование артериальной аневризмы и еще в 1 – удаление внутримозговой гематомы.

По данным литературы, возрастной пик внутричерепного кровоизлияния из-за внутримозговой сосудистой патологии приходится на репродуктивный период (20–40 лет) [7].

В исследуемой группе у 58 (у 18 в анамнезе и у 40 во время беременности) женщин были выявлены различные виды цереброваскулярной

патологии, из них у 14 – артериальные аневризмы, у 26 – артериовенозные мальформации, у 10 – каверномы, у 6 – стеноз брахиоцефальных артерий, у 1 – спазм мозговых артерий и еще у 1 – тромбоз синуса. В 28 случаях они стали причиной внутричерепного кровоизлияния, а в 7 случаях привели к ишемическому инсульту во время беременности.

Следует отметить: именно в группе с внутричерепным кровоизлиянием, осложнившим течение беременности, родов и послеродового периода, было 5 летальных случаев. Обращает на себя внимание и то, что в 4 случаях с летальным исходом беременность былаотягощена преэклампсией тяжелой степени (в сочетании с цереброваскулярной патологией у 3 пациенток: 1 с артериальной аневризмой, 2 с артериовенозными мальформациями), а в 1 случае протекала на фоне тяжелой преэклампсии без сочетания с цереброваскулярной патологией. Один летальный исход был в результате разрыва артериовенозной мальформации без осложнений беременности.

У первородящей 34 лет в сроке гестации 39 недель с субкортикальным кровоизлиянием в результате разрыва артериовенозной мальформации осложнился II период самопроизвольных оперативных родов (акушерские щипцы, оценка по шкале Апгар 7–8 баллов). Была удалена внутримозговая гематома, наложен вентрикулярный дренаж. Состояние родильницы усугубилось после присоединения ишемического инсульта на фоне внутричерепного кровоизлияния. Пациентка умерла на 30-е сутки после родов. Артериовенозная мальформация выявлена при патологоанатомическом исследовании, при МСКТ и МРТ данных за цереброваскулярную патологию не получено. У 2 пациенток (паритет родов – II) разрывом артериовенозной мальформации в бассейне задней

мозговой артерии и аневризмы передней соединительной артерии с субарахноидальным и субдуральным кровоизлиянием осложнился послеродовый период в 39 и 36 недель соответственно. Новорожденные были оценены на 6–8 баллов по шкале Апгар. В обоих случаях наличие цереброваскулярной патологии было установлено при МСКТ, магнитно-резонансной ангиографии. В случае с разрывом артериовенозной мальформации была удалена внутримозговая гематома и иссечена мальформация, однако пациентка умерла на 19-е сутки после родов. У женщины с разрывом артериальной аневризмы нейрохирургическое лечение было проведено через 46 дней после родов (была опасность вазоспазма). Пациентка умерла через 2 дня после попытки создания экстра-интракраниального микроанастомоза.

У 4-й пациентки 26 лет (паритет родов – I) субарахноидальное кровоизлияние было вызвано разрывом артериовенозной мальформации на фоне наркомании в сроке гестации 24 недели. Пациентка поступила в критическом состоянии. Антенатальная гибель плода наступила в 1-е сутки, беременная умерла на 4-е сутки после разрыва артериовенозной мальформации. Летальный исход у 5-й пациентки (паритет родов – I) произошел на 7-е сутки из-за внутричерепного кровоизлияния (субкортикальное, паренхиматозное кровоизлияние с прорывом в желудочки) на фоне тяжелой преэклампсии в 27 недель беременности. Пациентка была доставлена бригадой скорой помощи, экстренно родоразрешена путем операции кесарева сечения (тяжелая асфиксия плода).

ОНМК по ишемическому типу во время беременности, родов и в послеродовом периоде наблюдалось у 61 женщины (рис. 3). В 14,8% (9 из 61) случаев ОНМК по ишемическому типу произошло на фоне преэклампсии/эклампсии, что соответствует данным литературы [1]. В 7 наблюдениях ОНМК по ишемическому типу было у женщин с цереброваскулярной патологией (1 случай каверномы, 3 – стеноза брахиоцефальных артерий, 1 – тромбоза синуса, 1 – спазма мозговых артерий, 1 – артериовенозной мальформации), в 3 – после черепно-мозговой травмы, в 4 – у пациенток с врожденной гемофилией. Следует отметить, что при транзиторной ишемической атаке ($n=39$) часто не прослеживалась связь между соматической патологией и ОНМК. Согласно результатам когортного исследования EPIC (The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), в 75% случаев причину транзиторной ишемической атаки не удается объяснить сердечно-сосудистыми рисками [8].

Из 136 пациенток 36 выписались с пролонгирующей беременностью. Прерывание беременности по медицинским показаниям было у 2 женщин. У 1 беременной произошла антенатальная гибель плода в 24 недели гестации. У 1 пациентки произошла ранняя неонатальная гибель плода.

Через естественные родовые пути были родоразрешены 13 женщин, у 4 из них применялись оперативные пособия (щипцы, вакуум-экстракция плода). Заметим, что в литературе нет рекомендаций по выбору методов и сроков родоразрешения при ОНМК различной этиологии во время беременности. Однако тактика акушеров-гинекологов направлена на максимальное снижение материнских и перинатальных рисков, чем обусловлен выбор кесарева сечения – оптимального метода родоразрешения как для плода, так и для матери. Сроки родоразрешения определяются исключительно в каждом конкретном случае в зависимости от клинической ситуации [9]. В нашем исследовании были применены следующие возможные методы:

- нейрохирургическое вмешательство на фоне пролонгирующей беременности ($n=5$);
- экстренное кесарево сечение, после чего проводилось нейрохирургическое лечение ($n=13$);
- пролонгирование беременности, кесарево сечение, направление на консультацию невролога, нейрохирурга ($n=65$);
- прерывание беременности по жизненным показаниям для матери ($n=2$).

Путем операции кесарева сечения были родоразрешены 84 беременные, из них 54 в плановом порядке, 30 – в экстренном. В 77 случаях показанием стало неврологическое осложнение (в 15 наблюдениях оно сочеталось с акушерскими, в 3 с соматическими осложнениями). Из 98 новорожденных (одна бихориальная биамниотическая двойня) доношенными родились 76, недоношенными – 22. Среди недоношенных 11 были рождены в сроках 33–36, 10 – в 28–32 и 1 – в 26–27 недель гестации. Оценены по шкале Апгар на 7–9 баллов 77 новорожденных, на 6–7 баллов – 3, на 3–6 баллов – 7 и на 1–3 балла – 1. В 10 случаях оценка новорожденных по шкале Апгар у пациенток, переведенных из других родовспомогательных стационаров г. Москвы, не была указана. В 1 случае произошла антенатальная гибель, в 1 – ранняя неонатальная гибель. По данным литературы, перинатальная смертность при внутричерепном кровоизлиянии составляет 5% в случае нейрохирургического лечения цереброваскулярной патологии и 27% без вмешательств [10].

Анализируя результаты исследования пациенток с внутричерепным кровоизлиянием во время



данной беременности, следует подчеркнуть, что в этой группе зарегистрированы наиболее тяжелые осложнения:

- 5 летальных исходов;
- высокая степень инвалидизации у матерей (у 10 пациенток тяжесть внутримозгового кровоизлияния по шкале Ханта и Хесса (НН) была оценена в 4–5 баллов, у 5 пациенток степень неврологического дефицита после ишемического инсульта оценена по модифицированной шкале Рэнкина (mRs) в 4 балла и выше);
- антенатальная (n=1) и ранняя неонатальная (n=1) гибель плодов;
- высокая (более 14 дней) продолжительность пребывания в стационаре (n=21).

Особо отметим увеличение частоты разрыва артериовенозной мальформации во время беременности в 4 раза (n=21) по сравнению с аналогичным показателем в анамнезе (n=5). По данным В.А. Gross и соавт., беременность приводит к повышению частоты разрыва артериовенозной мальформации до 8 раз [9]. В нашем исследовании частота разрыва артериальной аневризмы и каверномы во время беременности и в анамнезе была сопоставимой (6 и 8 случаев и 4 и 6 случаев соответственно). Y.W. Kim и соавт. приводят данные, свидетельствующие об отсутствии связи между беременностью и повышением частоты разрывов артериальной аневризмы [11].

Выводы

1. Женщин с ОНМК различной этиологии можно отнести к сложной группе пациенток

с высоким риском материнской и перинатальной заболеваемости и смертности: материнская смертность в исследуемой группе составила 5,4% (5 женщин из 92 с ОНМК во время беременности, родов и в послеродовом периоде), перинатальная – 2% (2 из 99 – 98 новорожденных и 1 антенатальная гибель плода).

2. В 14,8% случаев (9 из 61) ОНМК по ишемическому типу произошло на фоне преэклампсии/эклампсии. В 26% (8 из 31) внутримозговое кровоизлияние было у женщин с преэклампсией/эклампсией.
3. Манифест цереброваскулярной патологии (разрыв артериовенозной мальформации, артериальной аневризмы, каверномы) в 74% случаев (23 из 31) произошел на фоне физиологически протекающей беременности.
4. Во время беременности отмечается достоверное повышение частоты разрыва артериовенозной мальформации в 4 раза (21 случай против 5 в анамнезе). Частота разрыва артериальной аневризмы и каверномы во время беременности сопоставима.

Заключение

Мультидисциплинарный подход при лечении беременных и рожениц с ОНМК различной этиологии позволяет повысить эффективность оказания медицинской помощи, способствует реализации репродуктивных возможностей у таких пациенток. Их лечение возможно только в условиях многопрофильной клиники с родильным отделением. ©

Литература

1. Tate J, Bushnell C. Pregnancy and stroke risk in women. *Womens Health (Lond Engl)*. 2011;7(3):363–74. doi: 10.2217/whe.11.19.
2. Bateman BT, Schumacher HC, Bushnell CD, Pile-Spellman J, Simpson LL, Sacco RL, Berman MF. Intracerebral hemorrhage in pregnancy: frequency, risk factors, and outcome. *Neurology*. 2006;67(3):424–9.
3. Treadwell SD, Thanvi B, Robinson TG. Stroke in pregnancy and the puerperium. *Postgrad Med J*. 2008;84(991):238–45. doi: 10.1136/pgmj.2007.066167.
4. Kristensen B, Malm J, Carlberg B, Stegmayr B, Backman C, Fagerlund M, Olsson T. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in northern Sweden. *Stroke*. 1997;28(9):1702–9. doi: 10.1161/01.STR.28.9.1702.
5. Takahashi JC, Iihara K, Ishii A, Watanabe E, Ikeda T, Miyamoto S. Pregnancy-associated intracranial hemorrhage: results of a survey of neurosurgical institutes across Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(2):e65–71. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.08.017.
6. Fairhall J, Stoodley M. Intracranial hemorrhage in pregnancy. *Obstet Med*. 2009;2(4):142–8. doi: 10.1258/om.2009.090030.
7. Филатов ЮМ, Элиава ШШ, Яковлев СБ. АВМ головного мозга. В: Коновалов АН, ред. Современные технологии и клинические исследования в нейрохирургии. Т. 1. М.: Антидор; 2012. с. 309–25.
8. Weikert C, Berger K, Heidemann C, Bergmann MM, Hoffmann K, Klipstein-Grobusch K, Boeing H. Joint effects of risk factors for stroke and transient ischemic attack in a German population: the EPIC Potsdam Study. *J Neurol*. 2007;254(3):315–21. doi: 10.1007/s00415-006-0358-x.
9. Gross BA, Du R. Hemorrhage from arteriovenous malformations during pregnancy. *Neurosurgery*. 2012;71(2):349–55. doi: 10.1227/NEU.0b013e318256c34b.
10. Dias MS, Sekhar LN. Intracranial hemorrhage from aneurysms and arteriovenous malformations during pregnancy and the puerperium. *Neurosurgery*. 1990;27(6):855–65.
11. Kim YW, Neal D, Hoh BL. Cerebral aneurysms in pregnancy and delivery: pregnancy and delivery do not increase the risk of aneurysm rupture. *Neurosurgery*. 2013;72(2):143–9. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182796af9.



References

1. Tate J, Bushnell C. Pregnancy and stroke risk in women. *Womens Health (Lond Engl)*. 2011;7(3):363–74. doi: 10.2217/whe.11.19.
2. Bateman BT, Schumacher HC, Bushnell CD, Pile-Spellman J, Simpson LL, Sacco RL, Berman MF. Intracerebral hemorrhage in pregnancy: frequency, risk factors, and outcome. *Neurology*. 2006;67(3):424–9.
3. Treadwell SD, Thanvi B, Robinson TG. Stroke in pregnancy and the puerperium. *Postgrad Med J*. 2008;84(991):238–45. doi: 10.1136/pgmj.2007.066167.
4. Kristensen B, Malm J, Carlberg B, Stegmayr B, Backman C, Fagerlund M, Olsson T. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in northern Sweden. *Stroke*. 1997;28(9):1702–9. doi: 10.1161/01.STR.28.9.1702.
5. Takahashi JC, Iihara K, Ishii A, Watanabe E, Ikeda T, Miyamoto S. Pregnancy-associated intracranial hemorrhage: results of a survey of neurosurgical institutes across Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(2):e65–71. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.08.017.
6. Fairhall J, Stoodley M. Intracranial hemorrhage in pregnancy. *Obstet Med*. 2009;2(4):142–8. doi: 10.1258/om.2009.090030.
7. Filatov YuM, Eliava ShSh, Yakovlev SB. AVM golovnogo mozga [Intracranial AVM]. In: Konovlov AN, editor. *Sovremennye tekhnologii i klinicheskie issledovaniya v neyrokhirurgii [Modern technology and clinical research in neurosurgery]*. Vol. 1. Moscow: Antidor; 2012. p. 309–25 (in Russian).
8. Weikert C, Berger K, Heidemann C, Bergmann MM, Hoffmann K, Klipstein-Grobusch K, Boeing H. Joint effects of risk factors for stroke and transient ischemic attack in a German population: the EPIC Potsdam Study. *J Neurol*. 2007;254(3):315–21. doi: 10.1007/s00415-006-0358-x.
9. Gross BA, Du R. Hemorrhage from arteriovenous malformations during pregnancy. *Neurosurgery*. 2012;71(2):349–55. doi: 10.1227/NEU.0b013e318256c34b.
10. Dias MS, Sekhar LN. Intracranial hemorrhage from aneurysms and arteriovenous malformations during pregnancy and the puerperium. *Neurosurgery*. 1990;27(6):855–65.
11. Kim YW, Neal D, Hoh BL. Cerebral aneurysms in pregnancy and delivery: pregnancy and delivery do not increase the risk of aneurysm rupture. *Neurosurgery*. 2013;72(2):143–9. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182796af9.

Acute cerebrovascular accidents in pregnancy, labor and postpartum

Arustamyan R.R.¹ • Adamyan L.V.¹ • Shifman E.M.² • Ovezov A.M.²

Background: Acute cerebrovascular accidents are rare and serious complication of pregnancy, labor and puerperium, leading to an increase in maternal and perinatal morbidity and mortality. More than 12% of maternal mortality is related to stroke. **Aim:** To assess the impact of pregnancy on the incidence of stroke, as well as the impact of cerebrovascular disorders on pregnancy, labor and puerperium. **Materials and methods:** We retrospectively and prospectively analyzed the course of pregnancy, labor and puerperium in 136 female patients with strokes of various etiologies. The diagnosis of stroke and cerebrovascular disorders was verified with magnetic resonance imaging, angiography, conventional and multi-axial computerized tomography, ophthalmoscopy, electroencephalography, electrocardiography and echocardiography (trans-thoracic and trans-esophageal), 24-hour blood pressure monitoring and electrocardiogram monitoring, ultrasound assessment of extra and intracranial vasculature with duplex scanning, cerebral angiography and laboratory assessments. **Results:** The analysis of 92 strokes that occurred during pregnancy, labor and postpartum showed that 38% of the cases (n=35) were caused by various cerebrovascular abnormalities. In 18.5% of the cases (n=17), acute cerebrovascular accidents occurred in patients

with preeclampsia/eclampsia. Most often (84.8%, or 78/97 of cases) strokes or other cerebrovascular accidents developed in II and III trimesters. The most severe cases were patients with intracranial hemorrhages (n=31). In this group, there were 5 deaths of mothers, 1 antenatal and 1 neonatal fetal deaths. In 90% of these cases (28/31), intracranial hemorrhage in pregnancy was related to manifestation of intracerebral vascular abnormality (arteriovenous malformations, arterial aneurysms, cavernomas). We observed a 4-fold rate of arteriovenous malformation ruptures during pregnancy (21 cases vs. 5). The rates of arterial aneurysm and cavernoma ruptures during pregnancy and in the past history were comparable (6 and 8 cases and 4 and 6 cases, respectively). **Conclusion:** An acute cerebrovascular accident is a hazardous complication of pregnancy, which increases maternal and perinatal morbidity and mortality. Pregnancy increases the risk of manifestation of brain arteriovenous malformations.

Key words: acute cerebrovascular accident, stroke, intracranial hemorrhage, arterial aneurysm, arteriovenous malformation, cavernoma, pregnancy, preeclampsia, eclampsia

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-295-300

Arustamyan Ruzanna R. – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Reproductive Medicine and Surgery, Supplemental Postgraduate Training Faculty¹
✉ 43/2–100 Leningradskiy prospect, Moscow, 125167, Russian Federation. Tel.: +7 (910) 450 94 42. E-mail: rarust@rambler.ru

Adamyan Leyla V. – MD, PhD, Academician RAS, Head of the Chair of Reproductive Medicine and Surgery, Supplemental Postgraduate Training Faculty¹

Shifman Efim M. – MD, PhD, Professor, Chair of Anaesthesiology and Reanimatology, Postgraduate Training Faculty²

Ovezov Aleksey M. – MD, PhD, Head of the Chair of Anaesthesiology and Reanimatology, Postgraduate Training Faculty²

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov; 20–1 Deleгатskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation

² Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Оценка показателей функции почек у пациентов, страдающих артериальной гипертонией и абдоминальным ожирением, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в зависимости от целевого уровня систолического артериального давления в восстановительном периоде инсульта

Лопина Е.А.¹

Актуальность. Гипертоническая болезнь – одна из наиболее частых причин хронической болезни почек. Своевременное выявление бессимптомных признаков болезни почек позволит предупредить развитие почечной недостаточности и сохранить полноценное функционирование органа. **Цель** – оценить изменение показателей функции почек у пациентов, страдающих артериальной гипертонией и абдоминальным типом ожирения, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в зависимости от целевого уровня систолического артериального давления (САД) в восстановительном периоде мозгового инсульта. **Материал и методы.** Обследованы 88 пациентов с артериальной гипертонией, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения давностью от 1 до 6 месяцев (средний возраст пациентов составил $58,8 \pm 9,5$ года). В течение 2–4 недель после стационарного лечения пациенты проходили период титрации для достижения установленного целевого уровня артериального давления. После этого в начале и в конце периода наблюдения, составившего 8–12 месяцев, всем больным проводили антропометрию, биохимический

анализ крови с определением уровней мочевины и креатинина в сыворотке крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI. Для подтверждения диагноза хронической болезни почек определяли уровни альбумина и креатинина с расчетом альбумин-креатининового соотношения в утренней порции мочи. **Результаты.** Установлено наличие прямой корреляционной связи офисного САД с уровнем креатинина в сыворотке крови ($r=0,5$, $p=0,01$), уровнем альбумина в сыворотке крови ($r=0,4$, $p=0,003$) и уровнем креатинина в утренней порции мочи ($r=0,5$, $p=0,0001$). Выявлена корреляционная связь средней силы между окружностью бедер и уровнем креатинина в сыворотке крови и альбумин-креатининовым соотношением, полученным в конце периода наблюдения ($r=-0,3$, $p=0,04$ и $r=-0,3$, $p=0,04$ соответственно). Показатель массы тела имел прямую связь со скоростью клубочковой фильтрации ($r=0,3$, $p=0,04$), а отношение окружности талии к окружности бедер – с уровнем альбумина в моче, определенного в конце периода наблюдения ($r=0,3$, $p=0,01$). По данным множественного регрессионного анализа, среднее

офисное САД оказывало влияние на уровень креатинина в сыворотке крови ($\beta=0,43$, $p=0,04$), уровень альбумина в моче ($\beta=0,33$, $p=0,02$), уровень креатинина в моче ($\beta=0,39$, $p=0,005$). **Заключение.** Выявлена взаимосвязь между уровнем САД и функциональным состоянием почек. Снижение САД ниже 135 мм рт. ст. улучшает функциональное состояние почек, а ниже 124 мм рт. ст. приводит к статистически значимому снижению функции почек, определенной по скорости клубочковой фильтрации и уровню альбумин-креатининового соотношения. Оценка эффективности проводимого антигипертензивного лечения у больных в восстановительном периоде острого нарушения мозгового кровообращения должна проводиться с учетом функции почек, определенной по скорости клубочковой фильтрации и уровню микроальбуминурии.

Ключевые слова: артериальная гипертония, острое нарушение мозгового кровообращения, скорость клубочковой фильтрации, микроальбуминурия

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-301-307

Артериальная гипертония – давно известная и частая причина развития повреждения почек. Еще в 1836 г. R. Bright указывал на вероятную связь артериальной гипертонии с поражением почек при нефритах [1]. С каждым годом все больше ученых-клиницистов бьют тревогу из-за неуклонного роста числа больных с почечной недостаточностью, возникшей на фоне артериальной гипертонии, сахарного диабета, атеросклероза [2].

Основной механизм, определяющий повреждение почек при артериальной гипертонии, – перегрузка давлением, от величины которого зависит почечная микроциркуляция. В соответствии с современными международными рекомендациями, для оценки функционального состояния почек у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями следует рассчитывать скорость клубочковой фильтрации и проводить исследование мочи на уровень микроальбуминурии [3].



Микроальбуминурия не только считается важнейшим ранним признаком поражения почек, но и отражает начальные стадии патологии сосудов. Кроме того, она признана самостоятельным неблагоприятным прогностическим фактором сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти [4–6]. Сегодня микроальбуминурию рассматривают как наиболее ранний и достоверный маркер прогрессивного процесса нарушения структуры и последующей гибели нефрона, приводящий к формированию хронической болезни почек [2]. Так, в исследовании HOPE было показано, что повышенное соотношение «альбумин мочи/креатинин мочи» выступает предиктором развития тяжелых осложнений: несмертельного инсульта, инфаркта миокарда, смерти от сердечно-сосудистых осложнений. Рост этого показателя на каждые 0,4 мг/ммоль выше нормы увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений на 5,9% [7].

В 2008 г. разработаны первые рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов России «Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска», одной из основных целей которых стала ранняя диагностика хронической болезни почек у пациентов с сердечно-сосудистым риском [8]. Согласно документу 2014 г., диагноз хронической болезни почек устанавливается по значению скорости клубочковой фильтрации и уровню альбуминурии или отношению альбумина к креатинину в утренней порции мочи [9].

Абдоминальный тип ожирения тесно связан с артериальной гипертензией и риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Повышение показателя отношения окружности талии к окружности бедер указывает на абдоминальный (андроидный) тип распределения жировой ткани, что считается наиболее неблагоприятным типом ожирения для течения сердечно-сосудистых заболеваний [10].

Цель настоящего исследования – оценить изменение показателей функции почек у пациентов, страдающих артериальной гипертензией и абдоминальным типом ожирения, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в зависимости от целевого уровня систолического артериального давления (САД) в восстановительном периоде мозгового инсульта.

Материал и методы

В исследование включены 88 пациентов с артериальной гипертензией, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения давностью от 1

Лопина Екатерина Анатольевна – аспирант кафедры госпитальной терапии¹
✉ 460040, г. Оренбург, пр. Гагарина, 23, ГБУЗ ГКБ № 1, Российская Федерация.
Тел.: + 7 (3532) 35 70 15.
E-mail: ekaterina_lopina@mail.ru

до 6 месяцев. В наблюдении принимали участие равное количество мужчин и женщин в возрасте от 40 до 80 лет. Средний возраст исследуемой когорты составил $58,8 \pm 9,5$ года. Большинство – 82 (93,2%) человека – перенесли ишемический тип мозгового инсульта. Пациенты поступали под наблюдение после стационарного лечения. В течение 2–4 недель после включения в исследование пациенты проходили период титрации для достижения установленного целевого уровня артериального давления. За периодом титрации шел период наблюдения, в течение которого было проведено 2 визита: в начале и в конце периода наблюдения, длившегося от 8 до 12 месяцев. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России (протокол № 87 от 01.11.2013).

Диагноз артериальной гипертензии устанавливался в соответствии с рекомендациями Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 4-го пересмотра от 2010 г. [11]. Острое нарушение мозгового кровообращения верифицировалось при проведении компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии. При оценке клинического состояния пациентов учитывались жалобы, данные физического обследования и результаты лабораторных методов исследования. На этапе физического осмотра производилась антропометрия, включающая измерение роста, веса, окружности талии и бедер с расчетом отношения окружности талии к окружности бедер для выявления типа ожирения. При этом исходили из того, что окружность талии в норме не должна превышать 80 см у женщин и 94 см у мужчин (рекомендации ВНОК, 2009), а отношение окружности талии к окружности бедер в норме равно 0,8 и 0,9 соответственно (Всемирная организация здравоохранения, 1998). Далее производили расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле: вес (кг)/рост (м)². Критерием ожирения I степени считался ИМТ от 30 до 34,9, II степени – от 35 до 39,9, III степени – 40 и выше.

Для офисного измерения артериального давления использовали аппарат Watch BP O3 (Microlife, Швейцария).

При проведении биохимического анализа крови были оценены уровни мочевины и креатинина в крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Для

¹ ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России; 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6, Российская Федерация



подтверждения диагноза хронической болезни почек определяли уровни альбумина и креатинина в моче с расчетом альбумин-креатининового соотношения в утренней порции мочи [9]. Проводилась классификация хронической болезни почек по уровню скорости клубочковой фильтрации [12] и индексации альбуминурии [13].

Критериями исключения из исследования были вторичный характер артериальной гипертонии, исходный уровень креатинина сыворотки выше 250 мкмоль/л; повышение уровня аспаратаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы от верхней границы нормы вдвое и выше; наличие сахарного диабета, злокачественных новообразований, психических заболеваний; невозможность или нежелание дать добровольное информированное согласие.

Полученные данные обработаны с использованием программы Statistica 6.0. Проводилась проверка нормальности распределения количественных признаков с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для признаков с распределением, отличным от нормального, вычисляли медиану с указанием межквартильного размаха – 25-й и 75-й процентиля ($Me [Q25; Q75]$). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. При сравнении двух зависимых групп, в случае ненормального распределения, применялся метод Уилкоксона. При анализе данных из совокупностей, отличающихся от нормального распределения, для сравнения трех групп использовался ранговый анализ вариаций по Краскелу – Уоллису с последующим парным сравнением групп тестом Манна – Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке значения p . С целью статистического изучения связи между явлениями применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Все пациенты, включенные в исследование, длительно (более 5 лет) страдали артериальной гипертонией, которая способствовала развитию острого нарушения мозгового кровообращения. Медиана и межквартильный размах артериального давления, зарегистрированного при появлении неврологической симптоматики, составили 170 [160; 180] / 100 [90; 100] мм рт. ст.

Исходно, с момента госпитализации по поводу острого нарушения мозгового кровообращения, проводилась антигипертензивная терапия с учетом возраста, противопоказаний

и сопутствующей патологии. В восстановительном периоде нами проводилась модификация антигипертензивного лечения для достижения целевого уровня артериального давления.

Для оценки функции почек в зависимости от целевого уровня САД все пациенты были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 28 пациентов (13 мужчин и 15 женщин) с целевым уровнем САД ниже 124 мм рт. ст. Среднее офисное САД и диастолическое артериальное давление (ДАД) в начале периода наблюдения у пациентов 1-й группы было $116 \pm 8,2 / 75 \pm 7,4$ мм рт. ст., в конце периода наблюдения – $124,3 \pm 19,3 / 77,8 \pm 10,2$ мм рт. ст. ($p > 0,05$). Вторую группу составили 19 пациентов (10 мужчин и 9 женщин) с целевым уровнем САД 125–134 мм рт. ст. Среднее офисное САД и ДАД в начале наблюдения во второй группе было $128,8 \pm 3,2 / 79 \pm 8,05$ мм рт. ст., в конце периода наблюдения – $134 \pm 13,6 / 81,3 \pm 12$ мм рт. ст. ($p > 0,05$). Третью группу образовал 41 пациент (21 мужчина и 20 женщин) с целевым САД 135–154 мм рт. ст. Уровень среднего офисного САД и ДАД был исходно $151,2 \pm 13,9 / 85,7 \pm 16,4$ мм рт. ст., в конце наблюдения – $146,1 \pm 15,8 / 86,9 \pm 13,1$ мм рт. ст. ($p > 0,05$).

При проведении однофакторного дисперсионного анализа все три группы статистически значимо отличались друг от друга по уровню САД в точке последнего визита – окончания наблюдения ($p < 0,05$). Проведение апостериорного сравнения также подтвердило различие групп по уровню САД: группа 1 отличается от группы 3 ($p = 0,00003$), группа 2 отличается от группы 3 ($p = 0,03$).

Из анамнеза известно, что в общей группе включенных нами в исследование пациентов 40 (45,5%) человек страдали ишемической болезнью сердца, у 2 (2,8%) больных была диагностирована фибрилляция предсердий (постоянная или пароксизмальная формы).

В начале и в конце периода наблюдения пациенты имели следующие жалобы: упорная головная боль беспокоила 45 (51,1%) и 60 (68,2%) человек соответственно; головокружение было у 42 (47,7%) и 54 (61,4%) больных; постоянную тошноту, не связанную с приемом пищи, испытывали 4 (4,5%) и 5 (5,7%); на нарушение речи жаловались 22 (25%) и 13 (14,8%); на снижение памяти – 14 (15,9%) и 46 (52,3%); наличие слабости в конечностях отмечали 51 (58%) и 34 (38,6%) пациента; возникновение боли в области сердца – 7 (8%) и 23 (26,1%).

Немаловажную роль в развитии артериальной гипертонии играют такие антропометрические

показатели, как рост, вес, отношение окружности талии к окружности бедер [14]. Как видно из данных табл. 1, при проведении дисперсионного анализа между тремя группами по антропометрическим показателям достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). Средний уровень ИМТ во всех группах остается в допустимом диапазоне. Средние показатели окружности талии и отношения окружности талии к окружности бедер превышают верхнюю границу нормы.

В 2008 г. разработаны первые рекомендации ВНОК и Научного общества нефрологов России «Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска», одной из основных целей которых была ранняя диагностика хронической болезни почек у пациентов с сердечно-сосудистым риском.

Частота обнаружения микроальбуминурии у нелеченых больных с артериальной гипертензией существенно зависит от массы тела. Например, A. Mimran и J. Ribstein обнаружили микроальбуминурию у 35% нелеченых больных с артериальной гипертензией и ожирением и лишь у 26% лиц с артериальной гипертензией, не страдающих ожирением [15].

На момент начала исследования 12 (43,8%) пациентов 1-й группы имели I стадию хронической болезни почек, определенной по скорости клубочковой фильтрации, 16 (56,2%) – II стадию. К концу периода наблюдения I стадия болезни почек диагностирована у 11 (41,7%) пациентов этой группы и II стадия – у 17 (58,3%). Из пациентов 2-й группы в начале периода наблюдения I и II стадию хронической болезни почек имели 8 (41,7%) и 11 (58,3%) человек соответственно. В конце периода наблюдения доля больных, имеющих I стадию хронической болезни почек, выросла до 14 (71,4%), а II стадию снизилась до 5 (28,6%). В 3-й группе этот показатель составил 14 (34,8%) и 27 (65,2%) человек в момент госпитализации, 19 (45,5%) и 22 (54,5%) на последнем визите соответственно.

Улучшение функции почек по показателю скорости клубочковой фильтрации отмечено у пациентов 2-й и 3-й групп, что проявлялось в росте доли пациентов с хронической болезнью почек I стадии. Из данных табл. 2 видно: у пациентов 1-й группы отсутствовала статистическая достоверность в изменении скорости клубочковой фильтрации на фоне проводимого антигипертензивного лечения, тем не менее снижение уровня креатинина в моче и повышение соотношения альбумина к креатинину в утренней порции мочи достигли уровня статистической значимости

Таблица 1. Антропометрические данные включенных в исследование пациентов с артериальной гипертензией, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения давностью от 1 до 6 месяцев ($n = 88$)

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p^*
Рост, см [†]	168,2 ± 8,6	168,4 ± 7,05	165,6 ± 7,8	0,37
Вес, кг [†]	81,4 ± 18,9	81,4 ± 10,4	81,8 ± 14,1	0,99
Индекс массы тела, кг/м ^{2†}	28,6 ± 5,7	28,6 ± 3,06	29,9 ± 4,6	0,43
Ожирение, n (%):				
I степень	5 (17,9)	4 (21)	12 (29,3)	
II степень	4 (14,3)	1 (5,3)	6 (14,6)	
III степень	1 (3,57)	0	1 (2,4)	
Окружность талии, см [†]	105,2 ± 14,8	105,7 ± 8,8	106,9 ± 11,7	0,87
женщины	105,3 ± 15,3	103,9 ± 9,0	106,7 ± 10,9	
мужчины	105 ± 14,8	107,1 ± 0,8	107,1 ± 12,9	
Окружность бедер, см [†]	112 ± 13,4	108,8 ± 8,0	111,8 ± 8,0	0,54
женщины	114 ± 13,6	112 ± 9,1	115,2 ± 6,2	
мужчины	109,2 ± 13,2	106,5 ± 6,5	107,8 ± 8,2	
Окружность талии / окружность бедер [†]	0,94 ± 0,08	0,97 ± 0,07	0,95 ± 0,08	0,36
женщины	0,92 ± 0,09	0,9 ± 0,07	0,9 ± 0,07	
мужчины	0,96 ± 0,05	1 ± 0,06	1 ± 0,07	

* Значение достоверности различий среди групп, определенное согласно многофакторному дисперсионному анализу

† Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$)

($p = 0,01$ и $p = 0,005$ соответственно). Увеличение альбумин-креатининового соотношения служит маркером прогрессивного ухудшения функционального состояния почек. Наличие к концу периода наблюдения незначительно сниженной скорости клубочковой фильтрации и очень высокого уровня альбуминурии свидетельствует о высоком риске прогрессирования хронической болезни почек и сердечно-сосудистых осложнений [10].

У пациентов 2-й группы к концу периода наблюдения скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-EPI, статистически значимо повысилась ($p = 0,0067$). В этой связи напомним: наличие оптимального уровня скорости клубочковой фильтрации и очень высокого уровня альбуминурии позволяет говорить о высоком риске прогрессирования хронической болезни почек и сердечно-сосудистых осложнений у данной группы пациентов [9].

Статистически значимых различий между визитами в группе с целевым уровнем САД

**Таблица 2.** Динамика биохимических показателей крови, отражающих функциональное состояние почек

Показатель	1-я группа			2-я группа			3-я группа		
	визит 1	визит 2	<i>p</i> *	визит 1	визит 2	<i>p</i> *	визит 1	визит 2	<i>p</i> *
Уровень мочевины в сыворотке крови, ммоль/л	5,6 [4,7; 6,7]	6 [4,4; 7,8]	0,5	5 [4,6; 5,9]	5,6 [4,8; 6,3]	0,6	6,3 [5; 7,85]	5,4 [4,6; 7,1]	0,09
Уровень креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л	74 [67,5; 99]	82 [77; 94]	0,2	82 [69,5; 92,5]	75 [72; 111]	0,1	90,5 [74,5; 108,45]	87 [67; 112]	0,2
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕП), мл/мин/1,73 м ²	88,5 [80; 96]	78 [74; 96]	0,15	84,5 [72; 100]	91 [70; 102,5] [†]	0,0067	81,5 [64; 95]	82 [56; 102]	0,3
Уровень альбумина в моче, мг/л	5 [3; 7]	5 [4; 8]	0,5	6 [5; 8]	7 [5; 9]	0,5	7 [5; 10]	6,5 [5; 10]	0,7
Уровень креатинина в моче, мкмоль/л	7825 [6350; 12400]	6150 [4000; 9100] [†]	0,01	7950 [6100; 12100]	11900 [8400; 13900]	0,6	10225 [5775; 12425]	9950 [8100; 13450]	0,4
Отношение «альбумин / креатинин в моче», мг/ммоль	30,5 [21; 46]	49 [37; 63] [†]	0,005	31 [22; 42]	33 [26; 43]	0,5	32,5 [18; 56,5]	32 [25; 39]	0,5

Данные представлены в виде медианы, в квадратных скобках указаны 25-й и 75-й проценти (Me [Q25; Q75])

*Значение достоверности различий между визитами, определенное согласно критерию Уилкоксона

[†]Различия достигли уровня статистической значимости ($p < 0,05$)

135–154 мм рт. ст. по уровням креатинина и мочевины в сыворотке крови, альбумина и креатинина в утренней порции мочи и альбумин-креатининовому соотношению не получено. Пациенты 3-й группы также относятся к группе высокого риска прогрессирования хронической болезни почек и сердечно-сосудистых осложнений по таким показателям, как скорость клубочковой фильтрации и наличие микроальбуминурии в утренней порции мочи.

При проведении дисперсионного анализа между тремя группами обнаружены значимые различия по уровню креатинина в моче и альбумин-креатининовому соотношению ($p = 0,004$). Апостериорное сравнение показало, что 1-я группа отличается от 2-й и 3-й групп по уровню креатинина в моче ($p = 0,002$ в обоих случаях), а также по отношению альбумина к креатинину в моче ($p = 0,04$ и $p = 0,02$).

В ходе исследования мы оценили взаимосвязь между уровнем офисного САД и изменениями со стороны органов-мишеней, используя для этой цели корреляционный анализ. Установлено наличие прямой корреляционной связи между офисным САД и уровнем креатинина в крови ($r = 0,5$, $p = 0,01$), уровнем альбумина в крови ($r = 0,4$, $p = 0,003$) и уровнем креатинина в утренней порции мочи ($r = 0,5$, $p = 0,0001$).

При проведении корреляционного анализа между антропометрическими данными и состоянием почек выявлена связь средней силы между окружностью бедер и уровнем креатинина

в крови и альбумин-креатининовым соотношением, полученным в конце периода наблюдения ($r = -0,3$, $p = 0,04$ в обоих случаях). Масса тела имела прямую связь со скоростью клубочковой фильтрации ($r = 0,3$, $p = 0,04$), а отношение окружности талии к окружности бедер – с уровнем альбумина в моче, определенного в конце периода наблюдения ($r = 0,3$, $p = 0,01$).

Результаты множественного регрессионного анализа выявили, что уровень среднего офисного САД влияет на уровень креатинина в крови ($\beta = 0,43$, $p = 0,04$), уровень альбумина в моче ($\beta = 0,33$, $p = 0,02$), уровень креатинина в моче ($\beta = 0,39$, $p = 0,005$).

Выводы

1. Выявлена взаимосвязь между уровнем САД и функциональным состоянием почек.
2. Снижение уровня артериального давления менее 135 мм рт. ст. улучшает функциональное состояние почек, а менее 124 мм рт. ст. приводит к статистически значимому снижению функции почек, определенной по скорости клубочковой фильтрации и уровню альбумин-креатининового соотношения.
3. Оценка эффективности антигипертензивного лечения у пациентов в восстановительном периоде острого нарушения мозгового кровообращения должна проводиться с учетом функции почек, определенной по скорости клубочковой фильтрации и уровню микроальбуминурии. ☺



Литература

1. Кобалава ЖД, Виллевалде СВ, Ефремовцева МА. Основы кардиоренальной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 256 с.
2. Мухин НА, Моисеев ВС, Моисеев СВ, Фомин ВВ, Кобалава ЖД. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Терапевтический архив*. 2004;76(6):39–46.
3. Brosius FC 3rd, Hostetter TH, Kelepouris E, Mitsnefes MM, Moe SM, Moore MA, Pennathur S, Smith GL, Wilson PW; American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; Council on High Blood Pressure Research; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Epidemiology and Prevention; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney And Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: developed in collaboration with the National Kidney Foundation. *Circulation*. 2006;114(10):1083–7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.177321.
4. Karalliedde J, Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Am J Hypertens*. 2004;17(10):986–93. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.08.010.
5. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Di Bello V, Pontremoli R, Mariani M. Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2002;16(2):79–89. doi: 10.1038/sj/jhh/1001316.
6. Volpe M. Microalbuminuria screening in patients with hypertension: recommendations for clinical practice. *Int J Clin Pract*. 2008;62(1):97–108. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01620.x.
7. Моисеев СВ, Фомин ВВ, Сагинова ЕА. Исследование HOPE: накопленный опыт – в повседневную практику. *Клиническая нефрология*. 2009;(3):73–8.
8. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Рекомендации ВНОК и НОНР. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(6 Прил. 3).
9. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. Рекомендации комитета экспертов Российского кардиологического общества, Научного общества нефрологов России, Российской ассоциации эндокринологов, Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского научного медицинского общества терапевтов. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(8):7–37.
10. Бугрова СА. Метаболический синдром. В: Дедов ИИ, Мельниченко ГА, ред. *Ожирение*. М.: МИА; 2004. с. 44–79.
11. Чазова ИЕ, Ратова ЛГ, Бойцов СА, Небиеридзе ДВ. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии*. 2010;(3):5–26.
12. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА, Каюков ИГ, Бобкова ИН, Швецов МЮ, Цыгин АН, Шутов АМ. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012;16(1):89–115.
13. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*. CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1–150.
14. Либис РА, Исаева ЕН. Возможность применения индекса висцерального ожирения в диагностике метаболического синдрома и прогнозировании риска его осложнений. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(9):48–53.
15. Mimran A, Ribstein J. Microalbuminuria in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 1993;15(6):1061–7.

References

1. Kobalava ZhD, Villevalde SV, Efremovtseva MA. *Osnovy kardiorenal'noy meditsiny* [Fundamentals of cardiorenal medicine]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 256 p. (in Russian).
2. Mukhin NA, Moiseev VS, Moiseev SV, Fomin VV, Kobalava ZhD. *Kardiorenal'nye vzaimodeystviya: klinicheskoe znachenie i rol' v patogeneze zabolevaniy serdechno-sosudistoy sistemy i pochek* [Cardiorenal interactions: clinical indications and role in pathogenesis of cardiovascular and renal diseases]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2004;76(6):39–46 (in Russian).
3. Brosius FC 3rd, Hostetter TH, Kelepouris E, Mitsnefes MM, Moe SM, Moore MA, Pennathur S, Smith GL, Wilson PW; American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; Council on High Blood Pressure Research; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Epidemiology and Prevention; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney And Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: developed in collaboration with the National Kidney Foundation. *Circulation*. 2006;114(10):1083–7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.177321.
4. Karalliedde J, Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Am J Hypertens*. 2004;17(10):986–93. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.08.010.
5. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Di Bello V, Pontremoli R, Mariani M. Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2002;16(2):79–89. doi: 10.1038/sj/jhh/1001316.
6. Volpe M. Microalbuminuria screening in patients with hypertension: recommendations for clinical practice. *Int J Clin Pract*. 2008;62(1):97–108. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01620.x.
7. Moiseev SV, Fomin VV, Saginova EA. *Issledovanie HOPE: nakoplenyyu opyt – v povsednevnyu praktiku* [The HOPE Study: putting it's experience into clinical practice]. *Klinicheskaya nefrologiya* [Clinical Nephrology]. 2009;(3):73–8 (in Russian).
8. *Funktsional'noe sostoyanie pochek i prognozirovanie serdechno-sosudistogo riska. Rekomendatsii VNOK i NONR* [Renal function and prediction of cardiovascular risk. Recommendations Russian national society of cardiology and national society of nephrologists of Russia]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2008;7(6 Suppl 3) (in Russian).
9. *Serdechno-sosudisty risk i khronicheskaya bolez'n pochek: strategii kardionefroproteksii* [Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. Recommendations by the Joint Expert Committee of the Russian Society of Cardiology, the Scientific Society of Russian Nephrologists, the Russian Association of Endocrinologists, the Russian Society of Hypertension, the Russian National Atherosclerosis Society, and the Russian Scientific Society of Internal Medicine]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2014;(8):7–37 (in Russian).



10. Bugrova SA. Metabolicheskiy sindrom [Metabolic syndrome]. In: Dedov II, Mel'nichenko GA, editors. Ozhirenie [Obesity]. Moscow: MIA; 2004. p. 44–79 (in Russian).
11. Chazova IE, Ratova LG, Boytsov SA, Nebieridze DV. Diagnostika i lechenie arterial'noy gipertenzii (Rekomendatsii Rossiyskogo meditsinskogo obshchestva po arterial'noy gipertonii i Vserossiyskogo nauchnogo obshchestva kardiologov) [Diagnosis and treatment of hypertension (Recommendations of the Russian medical society on arterial hypertension and Russian scientific society of cardiology)]. Sistemnye gipertenzii [Systemic Hypertension]. 2010;(3):5–26 (in Russian).
12. Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, Kayukov IG, Bobkova IN, Shvetsov MYu, Tsygin AN, Shutov AM. Natsional'nye rekomendatsii. Khronicheskaya bolezn' pochek: osnovnye printsipy skrininga, diagnostiki, profilaktiki i podkhody k lecheniyu [The national recommendations. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches]. Nefrologiya. 2012;16(1):89–115 (in Russian).
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1–150.
14. Libis RA, Isaeva EN. Vozmozhnost' primeneniya indeksa vistseral'nogo ozhireniya v diagnostike metabolicheskogo sindroma i prognozirovaniya riska ego oslozhneniy [Opportunities for the use of visceral obesity index in metabolic syndrome diagnostics and prognosis of its complication risk]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology].* 2014;(9):48–53 (in Russian).
15. Mimran A, Ribstein J. Microalbuminuria in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 1993;15(6):1061–7.

Assessment of parameters of renal function in patients with arterial hypertension and abdominal obesity with a history of acute cerebrovascular accident, depending on the target levels of systolic blood pressure in the recovery period of the stroke

Lopina E.A.¹

Background: Essential arterial hypertension is one of the most common causes of chronic kidney disease. Timely identification of asymptomatic chronic kidney disease may help to prevent development of renal failure and maintain kidney functioning. **Aim:** To assess changes in renal function parameters in patients with arterial hypertension and abdominal obesity with a history of a stroke, depending on the target levels of systolic blood pressure (SBP) during the recovery period of stroke. **Materials and methods:** We assessed 88 patients with arterial hypertension with a history of an acute cerebrovascular accident within the last 1 to 6 months (mean age, 58.8 ± 9.5 years). During 2 to 4 weeks of their hospital stay, their antihypertensive treatments were titrated to reach the chosen target levels of blood pressure. Thereafter, the patients were followed up for 8 to 12 months with baseline and follow-up measurements of their antropometric and clinical chemistry parameters including blood urea nitrogen and serum creatinine and estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI). Chronic kidney disease was diagnosed by albumin and creatinine measurements with calculation of albumin/creatinine ratio in the morning urine portion. **Results:** There was a positive correlation between office SBP and serum creatinine ($r=0.5$, $p=0.01$), serum albumin ($r=0.4$, $p=0.003$) and creatinine in the morning urine portion ($r=0.5$, $p=0.0001$). Hip

circumference negatively correlated with serum creatinine and albumin/creatinine ration at the end of the follow-up ($r=-0.3$, $p=0.04$ and $r=-0.3$, $p=0.04$, respectively). Bodyweight correlated positively with the glomerular filtration rate ($r=0.3$, $p=0.04$), whereas waist to hip ration correlated with urine albumin at the end of the follow-up ($r=0.3$, $p=0.01$). Multiple regression analysis showed an association between mean office SBP and serum creatinine ($\beta=0.43$, $p=0.04$), urine albumin ($\beta=0.33$, $p=0.02$) and urine creatinine level ($\beta=0.39$, $p=0.005$). **Conclusion:** We found an association between SBP and renal function. SBP levels below 135 mm Hg are associated with an improvement of the renal function, whereas SBP levels below 124 mm Hg are associated with a significant decrease in renal function assessed by glomerular filtration rate and albumin/creatinine ratio. The efficacy of antihypertensive treatment in the recovery period after an acute cerebrovascular accident should be assessed with consideration of renal function measured by glomerular filtration rate and microalbuminuria levels.

Key words: arterial hypertension, acute cerebrovascular accident, stroke, glomerular filtration rate, microalbuminuria

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-301-307

Lopina Ekaterina A. – Postgraduate Student, Chair of Hospital Therapy¹

✉ Clinical City Hospital 1, 23 Gagarina prospect, Orenburg, 460040, Russian Federation.
Tel.: +7 (3532) 35 70 15.
E-mail: ekaterina_lopina@mail.ru

¹Orenburg State Medical University; 6 Sovetskaya ul., Orenburg, 460000, Russian Federation



Сравнительный анализ эффективности терапии интерфероном-бета-1b и натализумабом у пациентов с ремитирующим рассеянным склерозом

Якушина Т.И.¹ • Котов С.В.¹ • Якушин М.А.¹ • Белова Ю.А.¹ • Кучина Н.В.¹ • Андрюхина О.М.¹

Якушина Татьяна Игоревна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. неврологического отделения¹

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, профессор, руководитель неврологического отделения, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–10, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 631 73 62.
E-mail: kotovsv@yandex.ru.

Якушин Михаил Александрович – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Белова Юлианна Алексеевна – канд. мед. наук, науч. сотр. неврологического отделения¹

Кучина Наталья Викторовна – аспирант кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Андрюхина Ольга Михайловна – науч. сотр. офтальмологического отделения¹

Актуальность. Препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), имеют сходные показания к назначению и в то же время свои особенности воздействия на патологический процесс. Это осложняет выбор оптимального лечения для конкретного пациента. **Цель** – оценить эффективность лечения рассеянного склероза интерфероном-бета-1b (ИФН-β-1b) и натализумабом. **Материал и методы.** Проведено открытое проспективное исследование 110 пациентов с рассеянным склерозом, наблюдавшихся в Московском областном центре рассеянного склероза в 2012–2015 гг. Из них 99 пациентов с ремитирующим рассеянным склерозом («наивные» в отношении ПИТРС) получали терапию ИФН-β-1b, 11 человек – нонреспондеры интерферона (1 обострение и более за предшествующий год терапии ИФН-β-1b) либо пациенты с прогрессирующим течением рассеянного склероза (более 2 обострений и увеличение оценки по расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale – EDSS) на 1 балл и более в течение 1 года) – получали натализумаб. Анализ эффективности проводимой терапии осуществлялся с учетом данных анамнеза, результатов трехлетнего нейромониторинга с использованием шкал Куртцке (EDSS и шкала функциональных систем), данных нейроофтальмологического тестирования с использованием дихотомического теста Фарнsworthа (Farnsworth dichotomous test), динамики показателей оптической когерентной томографии. **Результаты.** На фоне 3 лет терапии ИФН-β-1b среднее количество обострений снизилось более чем на 70%

($1,28 \pm 0,7$ за год до лечения и $0,35 \pm 0,09$ в 3-й год терапии; $p < 0,05$), степень инвалидизации, оцененная по шкале EDSS, выросла незначительно – на 0,44 балла ($p > 0,05$). В группе лечения натализумабом количество обострений снизилось с $2,3 \pm 0,04$ до $0,13 \pm 0,01$ ($p < 0,05$), уровень инвалидизации по шкале EDSS за время наблюдения снизился на 0,8 балла ($p > 0,05$). Выявлено достоверное различие динамики толщины перипапиллярных нервных волокон за 2 года наблюдения: уменьшение на 2,5 мкм у пациентов, получавших ИФН-β-1b, и на 0,1 мкм – у получавших натализумаб ($p < 0,01$). **Заключение.** Несмотря на то что исходно пациенты из группы приема натализумаба имели более тяжелое течение рассеянного склероза, была отмечена высокая эффективность обоих препаратов, причем наиболее выраженный клинический эффект наблюдали при использовании натализумаба. Полученные данные позволяют рекомендовать применение ПИТРС II линии при агрессивном течении заболевания и неэффективности терапии ПИТРС I линии. Продемонстрирована эффективность нейроофтальмологического мониторинга в оценке результативности лечения ПИТРС. Подчеркнута необходимость соблюдения политики безопасности при применении натализумаба.

Ключевые слова: ремитирующий рассеянный склероз, терапия, бета-интерферон, натализумаб, политика безопасности, нейроофтальмологический мониторинг

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-308-316

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Рассеянный склероз – хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы, одна из наиболее частых причин стойкой инвалидизации в молодом возрасте. Сегодня, благодаря активному использованию иммуномодулирующих препаратов, в его лечении достигнут определенный прогресс. За последние десятилетия появилось несколько групп препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС). Все они имеют сходные показания к назначению, хотя и различаются особенностями воздействия на патологический процесс. Несмотря на большое количество проведенных исследований, до сих пор не решены многие вопросы, касающиеся обоснованного выбора терапии, оперативной оценки ее эффективности и своевременной коррекции. Высокая стоимость профилактического лечения, которое осуществляется за счет бюджетных средств, а также большой спектр ПИТРС, представленных на российском рынке, определяют необходимость разработки более четких критериев назначения препаратов с учетом вариантов клинического течения заболевания.

Первым ПИТРС, утвержденным в 1993 г. Федеральным агентством по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration – FDA), стал интерферон-бета-1b (ИФН-β-1b). В российском Государственном реестре лекарственных средств этот ПИТРС I линии зарегистрирован в 1996 г. ИФН-β-1b представляет собой очищенный белковый продукт, полученный методом рекомбинации дезоксирибонуклеиновой кислоты человека с использованием штамма *Escherichia coli*. Механизм действия ИФН-β связывают с подавлением экспрессии главного комплекса гистосовместимости II класса и костимулирующих молекул на антигенпрезентирующих клетках, что приводит к ингибированию активации CD4⁺-лимфоцитов, снижению уровня провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа, интерферона-гамма) и увеличению продукции противовоспалительных цитокинов. Интерфероны также ингибируют экспрессию молекул адгезии, хемокинов, матриксных металлопротеаз, снижая миграцию Т-клеток в центральную нервную систему [1, 2]. Таким образом, препараты ИФН-β осуществляют свое действие как на периферии, подавляя активность иммунокомпетентных клеток, так и на уровне центральной нервной системы, препятствуя проникновению Т-лимфоцитов через гематоэнцефалический барьер. Эффективность и безопасность терапии

препаратами интерферона были доказаны в плацебоконтролируемом исследовании (1993), в котором получено достоверное снижение частоты обострений на 31% по сравнению с плацебо [3–6].

Натализумаб (препарат Тизабри) – рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело, представляющее собой селективный ингибитор молекул адгезии, зарегистрирован в России в 2010 г., относится к ПИТРС II линии. Натализумаб связывается с α4-субъединицей человеческого интегрина, экспрессирующейся на поверхности активных лейкоцитов, блокируя при этом взаимодействие с молекулами клеточной адгезии сосудов и лигандом остеопонтин, доменом фибронектина, образовавшимся в результате альтернативного сплайсинга. Кроме того, натализумаб блокирует взаимодействие α4β7-интегрина с молекулой адгезии слизистой оболочки. Влияние на эти молекулярные взаимодействия препятствует миграции мононуклеарных лимфоцитов через эндотелий сосудов в ткань мозга [7, 8]. Дальнейший механизм действия препарата обусловлен подавлением воспалительных реакций в пораженных тканях путем снижения взаимодействия α4-экспрессирующих лейкоцитов с их лигандами во внеклеточном веществе и на клетках паренхимы [9, 10]. В исследованиях AFFIRM и SENTINEL ежегодная частота обострений на фоне терапии натализумабом снижалась на 68% по сравнению с плацебо [11].

Опыт применения препаратов патогенетической терапии рассеянного склероза II линии в России и в мире в целом пока невелик, еще только анализируется их использование, сопоставляется эффективность с препаратами I линии, исследуется безопасность назначения.

Цель настоящего исследования – оценить эффективность лечения рассеянного склероза ИФН-β-1b и натализумабом.

Материал и методы

Проведено открытое проспективное исследование эффективности терапии ИФН-β-1b и натализумабом у пациентов с рассеянным склерозом, наблюдавшихся в Московском областном центре рассеянного склероза в 2012–2015 гг. Исследование было одобрено независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 9 от 18.11.2013).

Выбор ПИТРС осуществлялся в соответствии с показаниями к их назначению. Так называемым наивным пациентам (не получавшим ранее какой-либо ПИТРС, при наличии признаков неэффективности терапии глатирамера ацетатом)



назначали ИФН-β-1b 8 млн МЕ подкожно через день. Натализумаб в дозе 300 мг внутривенно в виде инфузии 1 раз в 4 недели назначали пациентам, не ответившим на лечение интерфероном (1 обострение и более за предшествующий год терапии ИФН-β-1b) либо при прогрессирующем течении рассеянного склероза (более 2 обострений за последний год и увеличение оценки по расширенной шкале инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale) на 1 балл и более в течение 1 года). Всем пациентам, получавшим натализумаб, в полном объеме выполняли мероприятия, предписанные политикой безопасности терапии этим препаратом, в том числе регулярное динамическое исследование титра антител к вирусу JC, при этом использовали критерии оценки, выработанные по результатам исследований AFFIRM и SENTINEL [11].

Таким образом, пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 99 человек, получавших терапию ИФН-β-1b в дозах 8 млн МЕ или 9,6 млн МЕ подкожно через день. В этой группе преобладали женщины (62 из 99). Пациенты были в возрасте от 18 до 55 лет, средний возраст на момент начала терапии – $30 \pm 12,5$ года ($M \pm m$). Продолжительность заболевания варьировала от 1 месяца до 21 года и 2 месяцев, в среднем была $4,5 \pm 3,8$ года ($M \pm m$). Рассеянный склероз дебютировал в возрасте от 12 до 49 лет, средний возраст дебюта составил $25 \pm 12,7$ года ($M \pm m$). Общее количество обострений до начала терапии было в среднем $3,6 \pm 2,2$ ($M \pm m$), колебалось от 1 до 23. В первые 2 года заболевания зарегистрировано от 1 до 7 обострений, в среднем – $1,9 \pm 0,5$ ($M \pm m$). Моносимптомный дебют наблюдался у 58 (58,6%) пациентов. В качестве первых симптомов заболевания отмечались следующие: зрительные нарушения – у 14 (14,1%) пациентов, чувствительные нарушения – у 26 (26,3%), стволовые нарушения – у 4 (4%), мозжечковые расстройства – у 8 (8%), пирамидные нарушения – у 6 (6%). У 41 (41,4%) пациента был полисимптомный дебют заболевания.

Вторую группу составили 11 пациентов (6 мужчин и 5 женщин), получавших терапию натализумабом, в возрасте от 19 до 45 лет. В этой группе средний возраст на момент начала терапии был $30 \pm 11,1$ года ($M \pm m$). Длительность заболевания варьировала от 5 месяцев до 15 лет и 7 месяцев, в среднем – $7,1 \pm 5,2$ года ($M \pm m$). Рассеянный склероз дебютировал в возрасте от 12 до 41 года, средний возраст дебюта составил $23 \pm 11,8$ года ($M \pm m$). До начала терапии зарегистрировано от 3 до 22 обострений

(в среднем по группе – $7,9 \pm 4,6$ ($M \pm m$)), причем в первые 2 года заболевания – от 1 до 4 (в среднем – $2,3 \pm 1,7$ ($M \pm m$)). Моносимптомный дебют наблюдался у 3 (27,3%) пациентов и проявлялся зрительными нарушениями, полисимптомный – у 8 (72,7%).

Оценку эффективности проводимой терапии осуществляли на основании анализа следующих данных:

- анамнеза: продолжительность заболевания; возраст дебюта, количество предшествующих обострений, частота рецидивов в первые 2 года заболевания; специфика клинических проявлений дебюта заболевания;
- динамического нейромониторинга с использованием шкал Куртцке – EDSS и шкалы функциональных систем FS (Functional Systems Scale);
- нейроофтальмологического тестирования при помощи дихотомического теста Фарнsworthа (Farnsworth dichotomous test, D-15 тест), данные оценивались в динамике;
- оптической когерентной томографии, в том числе динамики таких показателей, как общая толщина перипапиллярных волокон сетчатки, толщина сетчатки в заднем полюсе глаза и значение макулярного объема.

Статистическая обработка материала выполнена с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США, 2006). Для всех количественных показателей вычисляли среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для качественных и бинарных показателей определялись частоты и их ошибки ($M \pm m$), статистическая достоверность различий этих показателей изучалась с помощью критериев Стьюдента. При выявлении статистически значимой связи между двумя переменными применялся непараметрический корреляционный анализ по методу Спирмена с вычислением коэффициента корреляции (r).

Результаты и обсуждение

Эффективность терапии ПИТРС I линии ИФН-β-1b До начала терапии в группе лечения ИФН-β-1b среднегодовая частота обострений составляла $1,28 \pm 0,7$. Через 1 год на фоне терапии ИФН-β-1b количество обострений снизилось до $0,27 \pm 0,2$, через 2 года – $0,34 \pm 0,1$, через 3 года среднегодовая частота обострений равнялась $0,35 \pm 0,09$ (снижение составило 78,91, 73,44 и 72,66% соответственно) (рис. 1).

В течение года, предшествовавшего началу терапии, обострений не наблюдалось у 15 из



89 пациентов, 1 обострение зарегистрировано у 45 человек, 2 – у 21, 3 – у 6, 4 – у 1 и 5 – у 1 пациента. Из данных табл. 1 видно, что терапия ИФН-β-1b привела к стойкой ремиссии заболевания у большинства больных. Если в течение года до применения ПИТРС отсутствие рецидивов заболевания отмечено в 16,8% случаев (у 15 из 89 пациентов), то через 1 год на фоне терапии обострения отсутствовали в 74,8% (у 74 из 99) наблюдений, через 2 года – в 72,2% (у 57 из 79). Спустя 3 года терапии стабилизация состояния наблюдалась у 64,3% больных (у 36 из 56). Количество пациентов со стойкой ремиссией на фоне терапии ИФН-β-1b через 1 год статистически значимо ($p < 0,001$) увеличилось на 58% и сохранялось стабильным на протяжении последующего года. Через 3 года количество пациентов со стойкой ремиссией снизилось в среднем на 10%, но достоверно превышало исходные показатели ($p < 0,001$). Таким образом, более выраженная стабилизация рассеянного склероза у пациентов, получавших лечение ИФН-β-1b, наблюдалась в первые 2 года терапии и несколько снизилась к концу 3-го года.

В 1-й группе степень инвалидизации, оцененная по шкале EDSS, равнялась $2,27 \pm 0,9$ балла до начала лечения и $2,71 \pm 1,23$ балла спустя 3 года. При ежегодном анализе выраженности инвалидизации было выявлено, что балл по шкале EDSS оставался практически неизменным в первые 6 месяцев терапии, затем отмечалась тенденция к его нарастанию, которая достигала максимума спустя 2,5 года терапии (рис. 2).

Анализ динамики нарушений цветовосприятия, оцениваемого на основании дихотомического теста (D-15 тест), который проводили до лечения и спустя 1 год терапии ИФН-β-1b, статистически значимых различий не выявил.

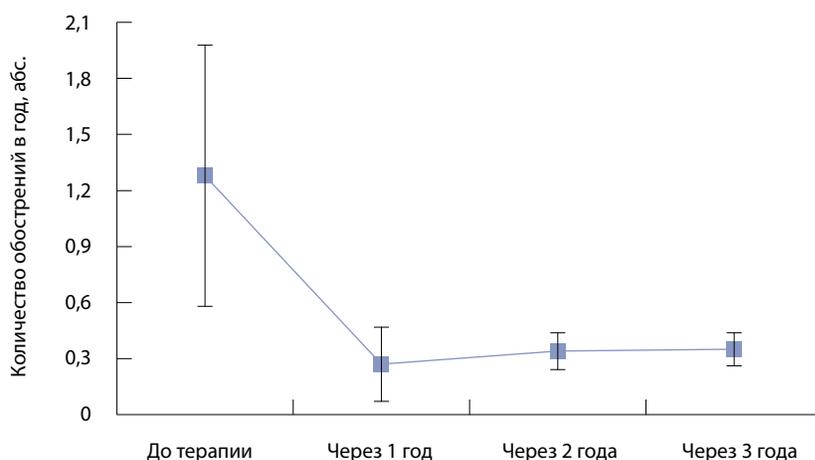


Рис. 1. Динамика среднегодовой частоты обострений у пациентов, получающих терапию интерфероном-бета-1b; данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$)

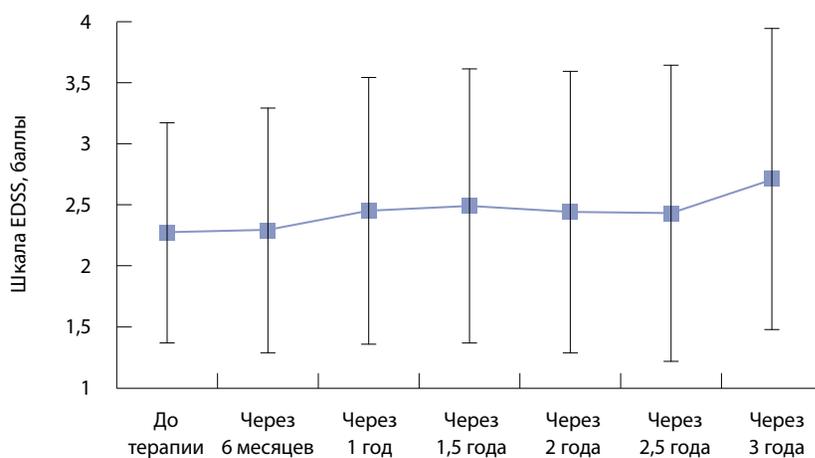


Рис. 2. Динамика показателя степени инвалидизации по шкале EDSS у пациентов, получающих терапию интерфероном-бета-1b; данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$)

Таблица 1. Динамика количества обострений на фоне терапии интерфероном-бета-1b

Количество обострений	Количество пациентов, абс. (%)						
	до терапии (n=89)	через 6 месяцев (n=99)	через 1 год (n=99)	через 1,5 года (n=85)	через 2 года (n=79)	через 2,5 года (n=67)	через 3 года (n=56)
0	15 (16,8±0,4)	78 (78,8±0,39)	74* (74,8±0,44)	60 (70,6±0,98)	57* (72,2±0,63)	53 (79,1±0,74)	36** (64,3±0,86)
1	45 (50,6±0,56)	19 (19,2±0,4)	21* (21,2±0,41)	21 (24,7±0,48)	17* (21,5±0,48)	12 (17,9±0,49)	16* (28,6±0,65)
2	21 (23,6±0,46)	2 (2±0,14)	3* (3±0,17)	4 (4,7±0,23)	5* (6,3±0,28)	1 (1,5±0,15)	3* (5,4±0,3)
3	6 (6,7±0,28)	0	1 (0,1±0,01)	0	0***	1 (1,5±0,15)	1 (1,8±0,18)
4 и более	2 (2,24±0,16)	0	0	0	0	0	0

Данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$)

Статистически значимые различия по сравнению с данными до лечения: * $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,05$

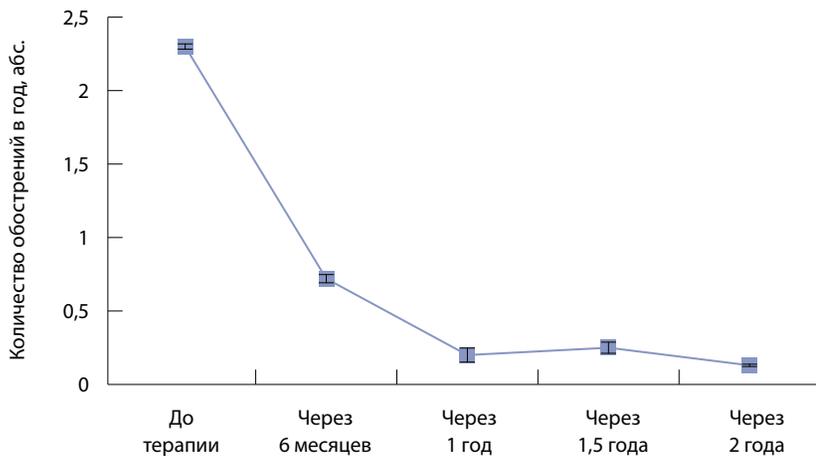


Рис. 3. Динамика среднегодовой частоты обострений у пациентов, получающих терапию натализумабом; данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$)

До лечения дисхроматопсия диагностирована у 22 пациентов (28 из 44 обследованных глаз, что составляло 63,64%). На фоне лечения нарушения цветовосприятия сохранялись в 33,33%. Отрицательной динамики не наблюдалось. Полученные данные подтверждают замедление прогрессирования и наличие стабилизирующего эффекта на фоне терапии интерфероном.

Подводя итог трехлетнему наблюдению за пациентами, получавшими терапию ИФН- β -1b, можно сделать вывод об эффективности препарата в отношении снижения как частоты обострений, так и скорости прогрессирования заболевания. Более выраженная стабилизация процесса отмечалась в первые 2 года терапии. Данные, полученные при динамическом обследовании с помощью шкал Куртцке, соответствовали результатам дихотомического теста (D-15 тест) ($p < 0,01$).

Как отмечено в предыдущих публикациях, наибольшая эффективность лечения ИФН- β -1b

наблюдалась у пациентов с продолжительностью заболевания 2–3 года до начала терапии; при моносимптомном дебюте в виде зрительных, чувствительных, стволовых и пирамидных нарушений; при количестве рецидивов в анамнезе 4 и меньше; в случае низкой активности процесса в дебюте рассеянного склероза (2 обострения и меньше в первые 2 года заболевания). Нейропротективный эффект препарата проявлялся у пациентов с исходно высоким уровнем EDSS ($\geq 4,5$ балла) [2, 5, 6].

Эффективность терапии ПИТРС II линии натализумабом

Из 11 человек, получавших терапию натализумабом, 6 ранее получали терапию ИФН- β -1b и были переведены на натализумаб в связи с резистентностью к лечению. Предшествующей терапии ПИТРС не было у 5 пациентов, препарат им был назначен в связи с агрессивным течением рассеянного склероза. Одна пациентка находилась в исследовании 7 месяцев, за это время было проведено 4 инфузии. Шестеро пациентов получали препарат в течение 1 года, 4 – в течение 2 лет.

До терапии среднегодовая частота обострений во 2-й группе составляла $2,3 \pm 0,04$. На фоне лечения количество обострений снизилось до $0,3 \pm 0,02$ (на 86,9%) через 1 год и до $0,13 \pm 0,01$ (на 94,34%) через 2 года (рис. 3). За предшествующий началу терапии год единственное обострение зарегистрировано у 1 пациента, повторное – у 6 человек, 3 обострения – у 3, 4 – у 1 пациента. Терапия натализумабом привела к стойкой достоверной стабилизации заболевания (табл. 2). Спустя полгода терапии натализумабом рецидивы отсутствовали у 6 из 11 пациентов (54,5%), через год – у 8 из 10 (80%), через 1,5 года – у 3 из 4 (75%). Наиболее стойкая стабилизация рассеянного склероза (100%) отмечена через 1 год от начала

Таблица 2. Динамика количества обострений на фоне терапии натализумабом

Количество обострений	Количество пациентов, абс. (%)				
	до терапии (n = 11)	через 6 месяцев (n = 11)	через 1 год (n = 10)	через 1,5 года (n = 4)	через 2 года (n = 4)
0	0	6 (54,5)	8* (80)	3 (75)	4* (100)
1	1 (9,1)	4 (36,4)	2 (20)	1 (25)	0
2	6 (54,5)	0	0*	0	0*
3	3 (27,3)	1 (9,1)	0	0	0
4	1 (9,1)	0	0	0	0

Статистически значимые различия по сравнению с данными до лечения: * $p < 0,001$



терапии, однако в связи с недостаточным количеством наблюдений ($n=4$) различия не достигли уровня статистической значимости. Отметим, что причиной выбывания 1 пациента послужил переход течения заболевания во вторично-прогрессирующее, еще 1 – неэффективность терапии, а 5 пациентов – не медицинские показания.

Во 2-й группе средняя оценка по EDSS составила $2,63 \pm 1,13$ балла до начала лечения и $1,83 \pm 1,37$ балла через 2 года терапии. Следовательно, средний показатель степени инвалидизации уменьшился на 0,8 балла, что свидетельствует о выраженном положительном влиянии препарата на прогрессирование заболевания. Что касается ежегодной динамики, за 1-й год лечения 11 пациентов оценка по EDSS увеличилась на 0,22 балла. В течение последующего года наблюдались 4 пациента, средний уровень инвалидизации у них снизился с 1,88 до 1,83 балла (рис. 4).

Таким образом, стабилизирующий эффект натализумаба проявлялся с первых дней приема препарата. Это согласуется с данными, полученными в ходе рандомизированных клинических исследований [11, 12–14].

При анализе динамики нарушений цветовосприятия статистически значимых различий не получено. До лечения дисхроматопсия диагностирована у 10 пациентов в 100% наблюдений (20 из 20 обследованных глаз). Через 2 года лечения натализумабом нарушения цветовосприятия выявлены в 85,7% случаев. Тенденция к снижению выраженности дисхроматопсии на фоне терапии натализумабом подтверждает нейропротективный эффект препарата.

Результаты двухлетнего наблюдения за пациентами, получавшими терапию натализумабом, позволяют говорить об эффективности препарата, что выразилось в уменьшении частоты обострений рассеянного склероза и скорости его прогрессирования. Стойкая стабилизация процесса наблюдалась в течение всего периода терапии, нейропротективный эффект препарата проявился на 2-м году лечения. Данные, полученные при динамическом обследовании с помощью шкал Куртцке, коррелировали с результатами дихотомического теста (D-15 тест). В ранее описанных наблюдениях было отмечено, что стабилизация состояния коррелировала с возрастом дебюта заболевания, исходными значениями EDSS, проявлениями дебюта и частотой обострений в первые 2 года заболевания. Обострения сохранялись у пациентов с ранним дебютом заболевания, а также при исходно

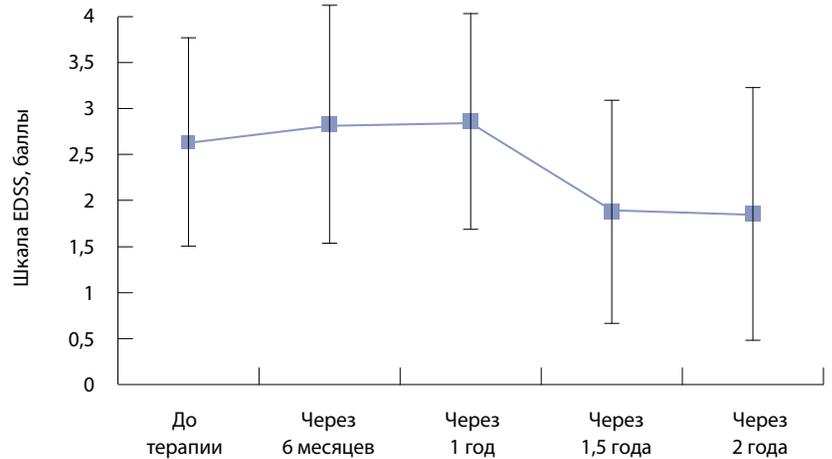


Рис. 4. Динамика показателя степени инвалидизации по шкале EDSS у пациентов, получающих терапию натализумабом; данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$)

высоком значении показателя степени инвалидизации по шкале EDSS. Наиболее быстрый и стойкий эффект терапии был достигнут у пациентов с моносимптомным дебютом заболевания и с его более агрессивным началом. У пациентов с длительностью рассеянного склероза более 5 лет отмечалось более выраженное влияние препарата на скорость прогрессирования заболевания [2, 7, 11].

Динамика мониторинга глазного дна на фоне терапии ПИТРС I и II линии

Достоверных различий морфофункциональных характеристик глаза до терапии и на фоне приема ПИТРС не получено (табл. 3), что указывает на замедление прогрессирования заболевания. У пациентов из группы лечения ИФН- β -1b наблюдалась тенденция к увеличению выраженности инвалидизации. Это коррелировало с более значимым снижением толщины сетчатки в заднем полюсе глаза. В группе лечения натализумабом существенной динамики показателя степени инвалидизации по шкале EDSS не отмечалось, и состояние архитектоники сетчатки в заднем полюсе глаза существенно не изменялось. В ходе исследования отмечена тенденция к постепенному истончению слоя перипапиллярных волокон, наименее выраженная в группе пациентов, получавших терапию натализумабом, что коррелировало с динамикой показателей по шкале EDSS. Статистически значимого изменения объема макулы в динамике не зафиксировано, получена средняя отрицательная корреляционная связь с выраженностью инвалидизации по шкалам Куртцке.

**Таблица 3.** Динамика показателей оптической когерентной томографии на фоне терапии интерфероном-бета-1b и натализумабом

Показатель	Группа терапии интерфероном-бета-1b	Группа терапии натализумабом
Степень инвалидизации по шкале EDSS, баллы:		
до лечения	2,18 ± 0,25	2,65 ± 0,41
через 2 года терапии	2,35 ± 0,28	2,19 ± 0,41
динамика	↑ 0,17	↓ 0,46
Толщина сетчатки в заднем полюсе глаза, мкм		
до лечения	296,55 ± 4,14	280,667 ± 4,98
через 2 года терапии	295,214 ± 3,42	280,75 ± 6,46
динамика	↓ 1,336 [*]	↑ 0,083 ^{*,††}
Толщина перипапиллярных нервных волокон, мкм		
до лечения	94,05 ± 4,38	81,1 ± 4,21
через 2 года терапии	91,571 ± 5,42	81 ± 4,8
динамика	↓ 2,479 ^{††}	↓ 0,1 ^{*,†}
Объем макулы, мкм ³		
до лечения	8,64 ± 1,17	8,17 ± 1,41
через 2 года терапии	8,43 ± 0,19	8,2 ± 0,16
динамика	↓ 0,21 ^{††}	↑ 0,03 [†]

^{*} Статистически значимые различия между группами терапии интерфероном-бета-1b и натализумабом – $p < 0,01$

[†] Сильная корреляционная связь с показателями EDSS ($r \geq 0,7$, $p < 0,05$)

^{††} Средняя корреляционная связь с показателями EDSS ($0,3 \leq r < 0,7$, $p < 0,05$)

Заключение

Анализ результатов лечения в группе приема ИФН-β-1b показал: за 3 года среднее количество обострений снизилось более чем на 70%, степень инвалидизации выросла незначительно – на 0,44 балла, что говорит о стабилизации состояния. В группе приема натализумаба результаты лечения были несколько лучше, чем в 1-й группе: натализумаб на 16–22% эффективнее снижал количество рецидивов и в 1,5 раза лучше воздействовал на прогрессирование рассеянного склероза. Количество обострений уменьшилось более чем на 90%, а уровень инвалидизации по шкале EDSS за 2 года наблюдения снизился на 0,8 балла. Полученные данные косвенно свидетельствуют не только о стабилизирующем, но и нейропротективном эффекте обоих

препаратов. Наиболее выраженный клинический эффект наблюдался при использовании ПИТРС II линии, что согласуется с результатами других исследований [8, 11]. Отметим: прямое сравнение эффективности этих двух препаратов по данным нашего исследования является некорректным, поскольку ИФН-β-1b назначали «наивным» пациентам, а натализумаб – нонреспондерам интерферона и пациентам с агрессивным течением рассеянного склероза, то есть исходно больным с более тяжелой картиной заболевания. В этой связи особенно важно, что у пациентов 2-й группы удалось добиться хорошего результата. В период проведенного исследования осуществлялось только качественное определение антител к JC вирусу, в дальнейшем использовали количественное определение, при этом из группы лечения натализумабом пришлось исключить, руководствуясь политикой безопасности, 6 пациентов, имевших индекс антител к JC вирусу выше 1,5.

В результате длительного наблюдения за больными, получающими терапию ПИТРС, основываясь на данных катамнестического наблюдения пациентов, проводимого в Московском областном центре рассеянного склероза, можно высказать следующие рекомендации: терапия ИФН-β-1b эффективна при моносимптомном дебюте, вне зависимости от специфики его проявлений, при более активном течении заболевания (4 рецидива в анамнезе и менее); не отмечено связи между исходной степенью неврологического дефицита и выраженностью терапевтического действия ИФН-β-1b. При лечении натализумабом наиболее стойкий терапевтический эффект можно ожидать у пациентов с моносимптомным дебютом рассеянного склероза, агрессивным течением (5 рецидивов в анамнезе и более).

Двухлетнее мониторирование параметров оптической когерентной томографии у пациентов, получающих ПИТРС, также подтвердило замедление прогрессирования заболевания в обеих группах пациентов и стабилизирующее воздействие ИФН-β-1b и натализумаба на течение рассеянного склероза. Результаты нашего исследования показали целесообразность использования дополнительного нейроофтальмологического тестирования, включающего в себя оптическую когерентную томографию и оценку нарушений цветовосприятия при динамическом мониторинге состояния пациентов. Проведение данных тестов в дополнение к неврологическому осмотру позволяет осуществлять косвенный контроль за процессами нейродегенерации и их динамикой на фоне проводимой терапии [15, 16].

Конфликт интересов

В статье представлены результаты использования препаратов, производимых АО «Генериум» (Россия) и Biogen Idec Inc. (Великобритания). Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.



Литература

- Río J, Tintoré M, Nos C, Téllez N, Galán I, Montalban X. Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. An eight years experience in a specialist multiple sclerosis centre. *J Neurol.* 2005;252(7):795–800. doi: 10.1007/s00415-005-0748-5.
- Котов СВ, Якушина ТИ, Лиждвой ВЮ. Длительное сравнительное исследование эффективности препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза. *Альманах клинической медицины.* 2011;25:37–40.
- Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1993;43(4):662–7.
- Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1993;43(4):655–61.
- Попова ЕВ, Бойко АН, Васильев АВ, Давыдовская МВ, Завалишин ИА, Котов СВ, Кротенкова МВ, Хачанова НВ, Шаранова СН, Щур СГ, Якушина ТИ. Результаты сравнительного клинического исследования российского биоаналога β интерферона 1b (инфибета). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(5):56–61.
- Попова ЕВ, Бойко АН, Васильев АВ, Давыдовская МВ, Завалишин ИА, Котов СВ, Кротенкова МВ, Хачанова НВ, Шаранова СН, Щур СГ, Якушина ТИ. Результаты клинического исследования препарата Инфибета (II–III фаза). *Рекомендации по переводу пациентов с рассеянным склерозом на биоаналоги.* *Consilium medicum.* 2012;14(2):120–5.
- Якушина ТИ, Елисеев ЮВ, Котов СВ. Редкий случай неэффективности терапии натализумабом (Тизабри) у пациентки с рассеянным склерозом и нейтрализующими антителами к препарату. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;113(2–2):83–6.
- Сидоренко ТВ, Коляк ЕВ, Бойко АН. Натализумаб: новый препарат для лечения рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2009;109(7–2):122–8.
- Rommer PS, Stüve O, Goertsches R, Mix E, Zettl UK. Monoclonal antibodies in the therapy of multiple sclerosis: an overview. *J Neurol.* 2008;255 Suppl 6:28–35. doi: 10.1007/s00415-008-6006-x.
- Stüve O, Gold R, Chan A, Mix E, Zettl U, Kieseier BC. Alpha4-Integrin antagonism with natalizumab: effects and adverse effects. *J Neurol.* 2008;255 Suppl 6:58–65. doi: 10.1007/s00415-008-6011-0.
- Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, Havrdova E, Lublin FD, Miller DH, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Radue EW, Rudick RA, Stuart WH, Wajgt A, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA; AFFIRM and SENTINEL Investigators. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol.* 2009;256(3):405–15. doi: 10.1007/s00415-009-0093-1.
- Rudick RA, Panzara MA. Natalizumab for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Biologics.* 2008;2(2):189–99.
- Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GP, Libonati MA, Willmer-Hulme AJ, Dalton CM, Miszkil KA, O'Connor PW; International Natalizumab Multiple Sclerosis Trial Group. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2003;348(1):15–23.
- O'Connor PW, Goodman A, Willmer-Hulme AJ, Libonati MA, Metz L, Murray RS, Sheremata WA, Vollmer TL, Stone LA; Natalizumab Multiple Sclerosis Trial Group. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects. *Neurology.* 2004;62(11):2038–43.
- Кучина НВ, Якушина ТИ, Котов СВ, Лаптан ДГ, Андрюхина ОМ, Рябцева АА. Исследование цветового зрения для диагностики и динамического наблюдения при рассеянном склерозе. *Альманах клинической медицины.* 2015;36:47–52. doi: 10.18786/2072-0505-2015-36-47-52.
- Андрюхина ОМ, Рябцева АА, Котов СВ, Якушина ТИ, Кучина НВ. Мониторинг офтальмологических индикаторов у больных рассеянным склерозом. *Альманах клинической медицины.* 2015;36:53–8. doi: 10.18786/2072-0505-2015-36-53-58.
- Río J, Tintoré M, Nos C, Téllez N, Galán I, Montalban X. Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. An eight years experience in a specialist multiple sclerosis centre. *J Neurol.* 2005;252(7):795–800. doi: 10.1007/s00415-005-0748-5.
- Kotov SV, Yakushina TI, Lizhdvoy VYu. Dlitel'noe sravnitel'noe issledovanie effektivnosti preparatov, izmenyayushchikh techenie rasseyannogo skleroza [A long-term comparative study of the efficacy of disease modifying agents for multiple sclerosis]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2011;25:37–40 (in Russian).
- Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1993;43(4):662–7.
- Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1993;43(4):655–61.
- Popova EV, Boyko AN, Vasil'ev AV, Davydovskaya MV, Zavalishin IA, Kotov SV, Krotenkova MV, Khachanova NV, Sharanova SN, Shchur SG, Yakushina TI. Rezul'taty klinicheskogo issledovaniya preparata Infibeta (II–III faza). *Rekomendatsii po perevodu patsientov s rasseyannym sklerozom na bioanalogi* [The results of a II/III phase clinical trial of Infibeta. Recommendation on the switching of patients with multiple sclerosis to biosimilar preparations]. *Consilium medicum.* 2012;14(2):120–5 (in Russian).
- Yakushina TI, Eliseev YuV, Kotov SV. Redkiy sluchay neeffektivnosti terapii natalizumabom (Tizabri) u patsientki s rasseyannym sklerozom i neytralizuyushchimi antitelami k preparatu [Rare case of ineffective therapy with natalizumab (tisabri) in a female patient with multiple sclerosis and neutralizing antibodies to the drug]. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2013;113(2–2):83–6 (in Russian).
- Sidorenko TV, Kol'yak EV, Boyko AN. Natalizumab: novyy preparat dlya lecheniya rasseyannogo skleroza [Natalizumab: a new agent for multiple sclerosis]. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2009;109(7–2):122–8 (in Russian).
- Rommer PS, Stüve O, Goertsches R, Mix E, Zettl UK. Monoclonal antibodies in the therapy of multiple sclerosis: an overview. *J Neurol.*

References

- Río J, Tintoré M, Nos C, Téllez N, Galán I, Montalban X. Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. An eight years experience in a specialist multiple sclerosis centre. *J Neurol.* 2005;252(7):795–800. doi: 10.1007/s00415-005-0748-5.
- Kotov SV, Yakushina TI, Lizhdvoy VYu. Dlitel'noe sravnitel'noe issledovanie effektivnosti preparatov, izmenyayushchikh techenie rasseyannogo skleroza [A long-term comparative study of the efficacy of disease modifying agents for multiple sclerosis]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2011;25:37–40 (in Russian).
- Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1993;43(4):662–7.
- Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1993;43(4):655–61.
- Popova EV, Boyko AN, Vasil'ev AV, Davydovskaya MV, Zavalishin IA, Kotov SV, Krotenkova MV, Khachanova NV, Sharanova SN, Shchur SG, Yakushina TI. Rezul'taty klinicheskogo issledovaniya preparata Infibeta (II–III faza). *Rekomendatsii po perevodu patsientov s rasseyannym sklerozom na bioanalogi* [The results of a II/III phase clinical trial of Infibeta. Recommendation on the switching of patients with multiple sclerosis to biosimilar preparations]. *Consilium medicum.* 2012;14(2):120–5 (in Russian).
- Yakushina TI, Eliseev YuV, Kotov SV. Redkiy sluchay neeffektivnosti terapii natalizumabom (Tizabri) u patsientki s rasseyannym sklerozom i neytralizuyushchimi antitelami k preparatu [Rare case of ineffective therapy with natalizumab (tisabri) in a female patient with multiple sclerosis and neutralizing antibodies to the drug]. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2013;113(2–2):83–6 (in Russian).
- Sidorenko TV, Kol'yak EV, Boyko AN. Natalizumab: novyy preparat dlya lecheniya rasseyannogo skleroza [Natalizumab: a new agent for multiple sclerosis]. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2009;109(7–2):122–8 (in Russian).
- Rommer PS, Stüve O, Goertsches R, Mix E, Zettl UK. Monoclonal antibodies in the therapy of multiple sclerosis: an overview. *J Neurol.*



- 2008;255 Suppl 6:28–35. doi: 10.1007/s00415-008-6006-x.
10. Stüve O, Gold R, Chan A, Mix E, Zettl U, Kieseier BC. Alpha4-Integrin antagonism with natalizumab: effects and adverse effects. *J Neurol.* 2008;255 Suppl 6:58–65. doi: 10.1007/s00415-008-6011-0.
 11. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, Havrdova E, Lublin FD, Miller DH, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Radue EW, Rudick RA, Stuart WH, Wajgt A, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA; AFFIRM and SENTINEL Investigators. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol.* 2009;256(3):405–15. doi: 10.1007/s00415-009-0093-1.
 12. Rudick RA, Panzara MA. Natalizumab for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Biologics.* 2008;2(2):189–99.
 13. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GP, Libonati MA, Willmer-Hulme AJ, Dalton CM, Miszkil KA, O'Connor PW; International Natalizumab Multiple Sclerosis Trial Group. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2003;348(1):15–23.
 14. O'Connor PW, Goodman A, Willmer-Hulme AJ, Libonati MA, Metz L, Murray RS, Sheremata WA, Vollmer TL, Stone LA; Natalizumab Multiple Sclerosis Trial Group. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects. *Neurology.* 2004;62(11):2038–43.
 15. Kuchina NV, Yakushina TI, Kotov SV, Lapitan DG, Andryukhina OM, Ryabtseva AA. Issledovanie tsvetovogo zreniya dlya diagnostiki i dinamicheskogo nablyudeniya pri rasseyannom skleroze [Assessment of color vision for diagnosis and dynamic monitoring of multiple sclerosis]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2015;36:47–52 (in Russian). doi: 10.18786/2072-0505-2015-36-47-52.
 16. Andryukhina OM, Ryabtseva AA, Kotov SV, Yakushina TI, Kuchina NV. Monitoring oftal'mologicheskikh indikatorov u bol'nykh rasseyannym sklerozom [Monitoring of ophthalmological indicators in patients with multiple sclerosis]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2015;36:53–8 (in Russian). doi: 10.18786/2072-0505-2015-36-53-58.

A comparative analysis of efficacy of interferon beta 1-b and natalizumab treatment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis

Yakushina T.I.¹ • Kotov S.V.¹ • Yakushin M.A.¹ • Belova Yu.A.¹ • Kuchina N.V.¹ • Andryukhina O.M.¹

Background: Disease modifying drugs for multiple sclerosis have similar indications for use and at the same time, their specifics of the effect on the pathophysiological process. This complicates the choice of an optimal therapy for a given patient. **Aim:** To assess efficacy of treatment for multiple sclerosis with interferon beta-1b (IFN-β-1b) and natalizumab. **Materials and methods:** We performed an open label prospective study in 110 patients with multiple sclerosis who were followed up in the Moscow Regional Center of multiple sclerosis from 2012 to 2015. From those, 99 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (disease modifying drugs naïve) were treated with IFN-β-1b, 11 were non-responders to interferon (1 and more attacks for the previous year of therapy with IFN-β-1b) or had progressive course of multiple sclerosis (more than 2 attacks and an increase in the Expanded Disability Status Scale (EDSS) score by 1 and more within 1 year) and were treated with natalizumab. Analysis of treatment efficacy was performed with consideration of their past history, results of a 3-year neuromonitoring with Kurtzke EDSS and Functional System Scale, neuroophthalmologic testing with Farnsworth dichotomous test, and changes in optical coherent tomography parameters. **Results:** During 3 years of treatment with IFN-β-1b, the mean number of attacks decreased by over 70% (from 1.28±0.7 in the year before treatment to 0.35±0.09 in the

3rd year of treatment; $p < 0.05$), whereas the degree of disability assessed by EDSS increased non-significantly by 0.44 ($p > 0.05$). During the follow-up in the natalizumab group, the number of attacks decreased from 2.3±0.04 to 0.13±0.01 ($p < 0.05$), and the degree of disability by EDSS decreased by 0.8 ($p > 0.05$). There was a significant difference between changes in the thickness of peripapillary nervous fibers during 2 years of the follow up, this parameter decreasing by 2.5 mcm in patients treated with IFN-β-1b and by 0.1 mcm in those treated with natalizumab ($p < 0.01$). **Conclusion:** Although the patients from natalizumab group had initial more severe course of multiple sclerosis, both agents were highly effective, with the most prominent clinical effect observed for natalizumab. The results obtained may serve as a basis for recommendation of the 2nd line disease modifying drugs for patients with aggressive course of the multiple sclerosis and failure of the 1st line disease modifying drugs. Also, we were able to demonstrate the efficacy of neuroophthalmological monitoring in the assessment of disease modifying drugs efficacy. The strict safety policy is essential while using natalizumab.

Key words: relapsing-remitting multiple sclerosis, therapy, interferon beta, natalizumab, safety policy, neuroophthalmological monitoring

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-308-316

Yakushina Tat'yana I. – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Neurology¹

Kotov Sergey V. – MD, PhD, Professor; Head of Department of Neurology; Head of Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

✉ 61/2–10 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 73 62. E-mail: kotovsv@yandex.ru

Yakushin Mikhail A. – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

Belova Yulianna A. – MD, PhD, Research Fellow, Department of Neurology¹

Kuchina Natal'ya V. – Postgraduate Student, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

Andryukhina Olga M. – MD, Research Fellow, Department of Ophthalmology¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

Для Ваших пациентов с ремиттирующей формой рассеянного склероза

1 РАЗ
В 4 НЕДЕЛИ
300 МГ В/В

ТИЗАБРИ

(натализумаб)

ЛЕЧИТЕ СЕЙЧАС. ЛЕЧИТЕ ЭФФЕКТИВНО.¹

ДЕЙСТВУЙТЕ
РЕШИТЕЛЬНО!

42 % Снижение риска прогрессирования инвалидизации, подтвержденного в течение 12 недель по сравнению с плацебо¹

68 % Снижение среднегодовой частоты обострений к концу 2 года лечения по сравнению с плацебо¹



EDSS 4.0
EDSS 3.0
EDSS 2.0
*
EDSS 1.0

Показания к применению:

Тизабри показан для монотерапии ремиттирующей формы рассеянного склероза следующим группам больных:

- Пациентам с активным течением заболевания, несмотря на лечение интерфероном бета. Данная группа пациентов может быть определена как группа пациентов не поддающихся лечению полным и адекватным курсом (по крайней мере в течение одного года) интерферона бета. У них должно быть не менее одного рецидива в течение предыдущего года терапии и не менее 9 T2-гиперинтенсивных очагов на магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ) или не менее одного очага, видимого при применении контрастных средств для МРТ, содержащих гадолиний. Под пациентами «без ответа» на проводимую терапию следует понимать пациентов с неизменной или увеличенной частотой обострений по сравнению с предыдущим годом, либо текущими тяжелыми обострениями даже при лечении продолжительностью менее года.
- Пациентам с быстро прогрессирующим тяжелым ремиттирующим рассеянным склерозом (т.е. перенесшим 2 или большее число обострений в течение года и имеющим 1 и более очагов на МРТ головного мозга, накапливающих контрастные средства для МРТ, содержащих гадолиний, либо значительное увеличение объема поражения в режиме T2 по сравнению с результатами предыдущей МРТ).

Противопоказания:

- гиперчувствительность к натализумабу или любому из вспомогательных веществ
- прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)
- повышенный риск инфекций условно-патогенными микроорганизмами, в том числе, иммунодефицитные состояния (например, больные, получающие или получавшие иммунодепрессанты, такие, как митоксантрон или циклофосфамид)
- одновременное применение интерферона бета или глатирамера ацетата
- злокачественные новообразования, за исключением базальноклеточного рака кожи
- дети и подростки

Беременность и период грудного вскармливания:

Данных о введении натализумаба беременным женщинам недостаточно.

Способ применения и дозы: Тизабри 300 мг вводится внутривенно в виде инфузии (после разведения концентрата 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида) один раз в 4 недели.

Побочное действие: Нежелательные явления (НЯ), приведшие к досрочному прекращению участия, наблюдались у 5,8% больных, получавших натализумаб (и 4,8% получавших плацебо). Возможно развитие реакции на инфузию, реакции гиперчувствительности, иммуногенности, инфекции, включая ПМЛ и инфекции условно-патогенными микроорганизмами, реакции со стороны печени. НЯ включали: инфекции мочевыводящих путей, назофарингит, крапивницу, гиперчувствительность, головную боль, головокружение, рвоту, тошноту, боль в суставах, озноб, лихорадку, утомляемость.

Особые указания: Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) Применение Тизабри может повысить риск развития ПМЛ. Инфекция, вызванная условно-патогенным JC ДНК полиомавирусом, может привести к смертельному исходу или тяжелой инвалидизации. В связи с наличием риска развития ПМЛ врач и пациент должны в индивидуальном порядке рассмотреть соотношение пользы и риска при лечении препаратом Тизабри. Пациенты, а также лица, осуществляющие уход, должны быть проинструктированы относительно ранних признаков и симптомов ПМЛ.²

Список литературы:

1. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al.; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2006; 354(9): p.899-910.

2. Инструкция по применению лекарственного препарата

* По шкале EDSS



Влияние нейтрализующих антител к интерферону-бета на прогрессирование рассеянного склероза

Лиждвой В.Ю.¹ • Оспельникова Т.П.² • Котов С.В.¹

Лиждвой Виктория Юрьевна – ст. науч. сотр. неврологического отделения¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–10, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 684 57 38.
E-mail: lijdvoy@mail.ru

Оспельникова Татьяна Петровна – ст. науч. сотр. лаборатории интерфероногенеза²

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, профессор, руководитель неврологического отделения, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Актуальность. У больных рассеянным склерозом нейтрализующие антитела (НАТ) оказывают влияние на эффективность интерферонотерапии, однако оно расценивается неоднозначно. Синтез НАТ определяется несколькими факторами: продолжительностью рассеянного склероза и его течением, частотой и длительностью введения интерферона, формулой препарата интерферона-бета (ИФН-β), генотипом пациента. Отмечено, что титры НАТ меняются с течением времени. **Цель** – оценить уровень НАТ к ИФН-β-1b у больных рассеянным склерозом и изучить взаимосвязь с прогрессированием заболевания. **Материал и методы.** Обследована сыворотка крови 83 пациентов с рассеянным склерозом после длительной терапии ИФН-β-1b, проведена реакция по выявлению НАТ методом оценки цитопатического эффекта. **Результаты.** НАТ выявлены у 63,9% (53 из 83) пациентов с длительностью применения ИФН-β-1b 33,3 ± 17,6 месяца. Все НАТ-положительные пациенты получали высокодозную терапию ИФН-β. В группе пациентов с титрами НАТ больше 800 ЛЕ (n = 28)

наблюдалась тенденция к более выраженному неврологическому дефициту по шкале инвалидизации EDSS по сравнению с пациентами с нормальными (от 0 до 20 ЛЕ, n = 30) и средними (от 20 до 800 ЛЕ, n = 25) титрами НАТ (p > 0,05). В группе пациентов с титрами НАТ от 20 до 800 ЛЕ частота обострений была несколько ниже, чем в группах больных с высоким и нормальным уровнем НАТ (p > 0,05). **Заключение.** Тестирование НАТ может оказаться перспективным методом мониторинга терапии ИФН-β при рассеянном склерозе. У пациентов с высокими титрами НАТ была отмечена тенденция к повышению степени неврологического дефицита, но парадоксальные данные по высокой частоте обострений у пациентов с отсутствием НАТ требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рассеянный склероз, интерферон-бета, нейтрализующие антитела, длительность терапии, шкала инвалидизации EDSS

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-318-323

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России; 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, 18, Российская Федерация



Сегодня среди препаратов, модифицирующих течение рассеянного склероза, наиболее широко применяются интерфероны-бета (ИФН-β). Их клиническая эффективность в отношении уменьшения рецидивов и замедления прогрессирования заболевания доказана в крупномасштабных исследованиях [1, 2].

Как и многие другие белки, все виды ИФН-β потенциально иммуногенны. Синтез нейтрализующих антител (НАТ) к ИФН-β у больных рассеянным склерозом определяется несколькими факторами: отсутствием полной идентичности рекомбинантного ИФН-β с эндогенным белком, частотой и длительностью введения препарата, уровнем дозы, формулой ИФН-β, а также генотипом пациента (лейкоцитарный человеческий антиген) [3, 4]. Влияние НАТ на эффективность терапии ИФН-β у больных рассеянным склерозом остается объектом споров. Тем не менее установлено, что образование НАТ может уменьшить клиническую эффективность препаратов ИФН-β у пациентов с рассеянным склерозом. Вследствие этого неврологи должны учитывать возможное развитие НАТ во время лечения ИФН-β [5, 6].

Тестирование НАТ – решающий компонент наблюдения за пациентами с рассеянным склерозом, так как его результаты дают информацию об одном из самых необходимых факторов, определяющих клиническую чувствительность к терапии ИФН-β. В этой связи подчеркнем: поскольку титры меняются с течением времени, однократного анализа для НАТ недостаточно [7]. По данным разных авторов [8, 9, 10], НАТ выявляются у 5,6–44% пациентов, получающих ИФН-β, обычно между 6-м и 18-м месяцами терапии. Образованию НАТ предшествует появление в сыворотке пациентов связывающих антител, которые обнаруживаются уже после 3 месяцев лечения. При сравнении препаратов интерферона из разных групп отмечено, что ИФН-β-1a ассоциируется с меньшим уровнем НАТ, чем ИФН-β-1b [11, 12]. ИФН-β-1a, применяемый внутримышечно, характеризуется значительно меньшим уровнем НАТ, чем любая другая формула ИФН-β. Вероятность длительного сохранения в организме НАТ различается в зависимости от формы ИФН-β, при этом наблюдаются более высокие показатели конверсии при лечении ИФН-β-1b по сравнению с ИФН-β-1a, а НАТ оказываются более устойчивыми у пациентов с изначально высокими титрами [13, 14]. Что касается оценки специфичности

уровня патологических значений НАТ в качестве предиктора длительного сохранения антител, оказалось: при применении ИФН-β-1a титр НАТ больше 258 ед. говорил о резистентности к терапии с чувствительностью теста 81,3% и специфичностью 90,9%, а при применении ИФН-β-1b чувствительность 100% и специфичность 91,7% были при наличии титра больше 460 ед. Клинически развитие НАТ ассоциируется с увеличением частоты обострений рассеянного склероза [15, 16]. Кроме того, у пациентов с более высоким уровнем НАТ отмечено более выраженное прогрессирование неврологического дефицита по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale – EDSS) [11]. Европейская федерация неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies – EFNS) разработала рекомендации для определения НАТ в клинической практике, согласно которым тест на НАТ необходимо проводить через 12 и 24 месяца лечения препаратами интерферона. Пациентам с НАТ следует повторить обследование через 3–6 месяцев и в случае повторного обнаружения НАТ прекратить интерферонотерапию [17].

Цель исследования – оценить уровень НАТ к ИФН-β у больных рассеянным склерозом и изучить взаимосвязь с прогрессированием заболевания.

Материал и методы

Исследование носило открытый проспективный характер, его проведение было одобрено независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 12 от 17 декабря 2015 г.). Наблюдали 83 пациента с диагнозом рассеянного склероза, установленным согласно обновленным диагностическим критериям Макдональда в модификации 2010 г. [18], в стадии неполной ремиссии заболевания. Все пациенты наблюдались в Московском областном центре рассеянного склероза и проходили лечение в неврологическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в 2015 г.

Результаты объективного неврологического обследования оценивались по общепринятой шкале клинической оценки функционального состояния проводящих систем при этом заболевании, предложенной J. Kurtzke, и шкале инвалидизации EDSS.

Среди пациентов преобладали женщины (52 из 83). Продолжительность заболевания составила в среднем $8,22 \pm 5,65$ года. У больных с ремитирующим течением рассеянного склероза

Таблица 1. Характеристика групп пациентов по возрасту, полу и характеру течения рассеянного склероза

Группа	Возраст, годы*	Распределение пациентов по полу, абс.		Длительность заболевания, годы [†]	Распределение пациентов по течению заболевания, абс.	
		мужчины	женщины		ремитирующее	вторично-прогрессирующее
1-я группа (n=30)	37,5 ± 10,8	11	19	7 ± 4,4	24	6
2-я группа (n=25)	37,6 ± 9,1	11	14	8 ± 5,4	19	6
3-я группа (n=28)	41,5 ± 10,1	9	19	9,9 ± 7,4	21	7

В 1-ю группу включены пациенты с нормальными значениями нейтрализующих антител к препарату интерферона-бета-1b (от 0 до 20 ЛЕ), во 2-ю – с титром от 20 до 800 ЛЕ, в 3-ю – более 800 ЛЕ

* Данные представлены в виде среднего значения и среднего квадратического отклонения (M ± σ)

Таблица 2. Частота обострений рассеянного склероза у пациентов в зависимости от уровня нейтрализующих антител к интерферону-бета-1b

Группа	EDSS, баллы	Общее количество рецидивов за время заболевания, абс.	Длительность применения интерферона-бета-1b, мес.	Количество рецидивов на фоне применения интерферона-бета-1b, абс.	Количество рецидивов за последний год, абс.
1-я группа (n=30)	3,6 ± 1,7	5,8 ± 2,3	38 ± 18,6	2,1 ± 1,7	1,1 ± 0,9
2-я группа (n=25)	2,8 ± 1,4	4,6 ± 1,9	33,4 ± 17,9	0,8 ± 0,8	0,4 ± 0,6
3-я группа (n=28)	3,7 ± 1,8	4,8 ± 2,6	33,3 ± 17,9	0,8 ± 0,8	0,6 ± 0,5

Данные представлены в виде среднего значения и среднего квадратического отклонения (M ± σ)

Межгрупповые различия не достигли уровня статистической значимости (p > 0,05, критерий Манна – Уитни)

(n = 64) отмечена легкая и в основном средняя степени тяжести, при вторично-прогрессирующем течении (n = 19) – тяжелая степень (EDSS в стадии ремиссии – 2,69 ± 1,14 и 5,53 ± 0,88 балла соответственно).

Пациенты получали рекомбинантный ИФН-β-1b в дозе 8 млн МЕ подкожно через день (препарат Инфибета). Проведено определение титра НАТ в реакции нейтрализации антивирусной активности методом биологического титрования. Сыворотки от леченных пациентов были оценены на наличие НАТ к препарату ИФН-β-1b. Уровень антител сыворотки, нейтрализующих активность препарата ИФН-β-1b, оценивали количественно по способности сыворотки больного подавлять активность препарата, что определяли по цитодеструктивному действию классического тест-вируса ЕМС (вирус энцефаломиокардита мышей) на клетки ФЛЭЧ и измеряли в условных лабораторных единицах (ЛЕ). Исследование проводили в лаборатории интерферонотерапии ФГБУ

«Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России.

При статистической обработке данных использовали программу Microsoft Office Excel 2007. Определяли средние величины и среднее квадратическое отклонение (M ± σ), для сравнения независимых выборок использовали критерий Манна – Уитни.

Результаты

Повышение титра НАТ выявлено у 63,9% (53 из 83) обследованных пациентов с длительностью применения ИФН-β-1b 33,3 ± 17,6 месяца.

В зависимости от уровня НАТ все пациенты были разделены на три группы. Их клинико-демографические характеристики представлены в табл. 1, частота обострений на фоне терапии ИФН-β-1b – в табл. 2. Отметим: статистически значимых различий по количеству обострений получено не было (p > 0,05, критерий



Манна – Уитни), но наблюдались некоторые тенденции, что указывает на необходимость дальнейших исследований.

Более трети пациентов, составивших 1-ю группу (30 человек, средний возраст – $37,5 \pm 10,8$ года), имели нормальные значения НАТ – от 0 до 20 ЛЕ. В этой группе отмечена наименьшая длительность заболевания – 7 лет – и наибольшая длительность иммуномодулирующей терапии – более 3 лет. У НАТ-отрицательных больных общее количество рецидивов за время заболевания составило $5,8 \pm 2,3$. Неврологический дефицит по шкале EDSS на момент проведения исследования оценивался в среднем в $3,6 \pm 1,7$ балла, при этом 80% (24 из 30) пациентов имели ремитирующее течение рассеянного склероза. Количество рецидивов заболевания за время терапии препаратом ИФН- β -1b составило $2,1 \pm 1,7$, в том числе за последний год – $1,1 \pm 0,9$. По этому критерию пациентов 1-й группы можно отнести к нонреспондерам (недостаточно отвечающим на терапию интерферонами).

Во 2-ю группу вошли пациенты с титром НАТ от 20 до 800 ЛЕ (25 человек, средний возраст – $37,6 \pm 9,1$ года), длительностью заболевания $8 \pm 5,4$ года. Иммуномодулирующую терапию они получали в течение $33,4 \pm 17,9$ месяца. Общее количество рецидивов за время заболевания было $4,6 \pm 1,9$. Неврологический дефицит по шкале EDSS на момент проведения исследования равнялся в среднем $2,8 \pm 1,4$ балла, при этом 76% (19 из 25) пациентов имели ремитирующее течение заболевания. Количество рецидивов рассеянного склероза на фоне применения ИФН- β -1b составило $0,8 \pm 0,8$, в том числе за последний год – $0,4 \pm 0,6$. В данном случае, учитывая небольшое число обострений, пациентов можно было расценить как частичных респондеров (частота обострений менее 1 в год).

Средний возраст пациентов 3-й группы (28 человек с титром НАТ более 800 ЛЕ) был наибольшим ($41,5 \pm 10,1$ года). Длительность заболевания у них приближалась к 10 годам. Иммуномодулирующую терапию они получали около 3 лет. Хотя число обострений у пациентов с высоким уровнем НАТ было меньше, чем у НАТ-отрицательных больных, выраженность неврологического дефицита по шкале EDSS на момент проведения исследования была наибольшей ($3,7 \pm 1,8$, $p > 0,05$), что указывало на относительно большую тяжесть обострений. Три четверти пациентов (21 из 28) имели ремитирующее течение заболевания. Количество рецидивов рассеянного склероза на фоне применения ИФН- β -1b составило $0,8 \pm 0,8$, в том числе

за последний год – $0,6 \pm 0,5$. По этому признаку пациенты из данной группы относились к категории частичных респондеров.

Обсуждение и заключение

В нашем исследовании частота образования НАТ при длительном применении ИФН- β -1b оказалась достаточно высокой (63,9%) в сравнении с данными литературы (13,4%) [9]. Парадоксально, что в группе с низкими титрами НАТ (до 20 ЛЕ) отмечена большая частота обострений на фоне интерферонотерапии. Предположительно, это объясняется неоднородностью группы, патогенетическими особенностями. Хотя мы и не получили статистически значимых различий между группами, тем не менее наблюдается тенденция к увеличению числа обострений у пациентов в группе с высоким титром НАТ (более 800 ЛЕ). Эти пациенты также имели более выраженный неврологический дефицит по шкале EDSS, а доля больных с вторично-прогредиентным течением среди них была выше, чем в группе со средними показателями НАТ (от 20 до 800 ЛЕ).

Согласимся с мнением ряда авторов о необходимости изучения НАТ в динамике и в сравнении с течением рассеянного склероза [3]. В нашей работе некоторые несоответствия между уровнем НАТ и клинической картиной обусловлены, предположительно, проведением исследований НАТ на разных стадиях заболевания, в период от одной экзацербации до другой. В частности, в качестве причины низких титров НАТ нельзя исключить связывание антител с мишенями.

Таким образом, тестирование НАТ выявило разнонаправленные данные у пациентов с рассеянным склерозом, получающих терапию препаратом рекомбинантного интерферона. Основная цель настоящей публикации – сообщить о возможности проведения оценки уровня НАТ в нашей стране с помощью отечественной современной высокоинформативной методики. Для уточнения роли исследований НАТ требуются дальнейшие наблюдения, увеличение количества пациентов и создание однородных выборок. На наш взгляд, определение НАТ можно признать перспективным методом мониторинга лечения рассеянного склероза препаратами рекомбинантного интерферона. Исследование уровня и динамики НАТ у пациентов с неэффективностью интерферонотерапии может стать важным показателем, влияющим на выбор дальнейшего лечения. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Литература

1. Ziemssen T, De Stefano N, Pia Sormani M, Van Wijmeersch B, Wiendl H, Kieseier BC. Optimizing therapy early in multiple sclerosis: an evidence-based view. *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(5):460–9. doi: 10.1016/j.msard.2015.07.007.
2. Bridel C, Lalive PH. Update on multiple sclerosis treatments. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w14012. doi: 10.4414/sm.w.2014.14012.
3. Farrell RA, Marta M, Gaeguta AJ, Souslova V, Giovannoni G, Creeke PI. Development of resistance to biologic therapies with reference to IFN- β . *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(4):590–9. doi: 10.1093/rheumatology/ker445.
4. Fox E, Green B, Markowitz C, Murray R, Goodman AD, Glenski SJ, Loupe P, Cogburn JN. The effect of scheduled antibody testing on treatment patterns in interferon-treated patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2014;14:73. doi: 10.1186/1471-2377-14-73.
5. Bertolotto A, Capobianco M, Amato MP, Capello E, Capra R, Centonze D, Di Iorio M, Gallo A, Grimaldi L, Imberti L, Lugaresi A, Mancinelli C, Marrosu MG, Moiola L, Montanari E, Romano S, Musu L, Paolicelli D, Patti F, Pozzilli C, Rossi S, Salvetti M, Tedeschi G, Tola MR, Trojano M, Zafaroni M, Malucchi S; Italian Multiple Sclerosis Study group. Guidelines on the clinical use for the detection of neutralizing antibodies (NABs) to IFN beta in multiple sclerosis therapy: report from the Italian Multiple Sclerosis Study group. *Neurol Sci.* 2014;35(2):307–16. doi: 10.1007/s10072-013-1616-1.
6. Seres E, Vécsei L. Significance of neutralizing antibodies to immunomodulatory therapy and their laboratory analysis in multiple sclerosis. *Ideggyogy Sz.* 2006;59(5–6):156–62.
7. Hartung HP, Polman C, Bertolotto A, Deisenhammer F, Giovannoni G, Havrdova E, Hemmer B, Hillert J, Kappos L, Kieseier B, Killestein J, Malcus C, Comabella M, Pachner A, Schellekens H, Sellebjerg F, Selmaj K, Sorensen PS. Neutralising antibodies to interferon beta in multiple sclerosis: expert panel report. *J Neurol.* 2007;254(7):827–37. doi: 10.1007/s00415-006-0486-3.
8. Оспельникова ТП, Морозова ОВ, Исаева ЕИ, Лиждвой ВЮ, Колодяжная ЛВ, Андреева СА, Котов СВ, Ершов ФИ. Мониторинг цитокинов у больных рассеянным склерозом в процессе лечения препаратом IFN β -1a. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(8–2):71.
9. Hegen H, Millionig A, Bertolotto A, Comabella M, Giovannoni G, Guger M, Hoelzl M, Khalil M, Killestein J, Lindberg R, Malucchi S, Mehling M, Montalban X, Polman CH, Rudzki D, Schautzer F, Sellebjerg F, Sorensen PS, Deisenhammer F. Early detection of neutralizing antibodies to interferon-beta in multiple sclerosis patients: binding antibodies predict neutralizing antibody development. *Mult Scler.* 2014;20(5):577–87. doi: 10.1177/1352458513503597.
10. Creeke PI, Farrell RA. Clinical testing for neutralizing antibodies to interferon- β in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013;6(1):3–17. doi: 10.1177/1756285612469264.
11. Kappos L, Clanet M, Sandberg-Wollheim M, Radue EW, Hartung HP, Hohlfeld R, Xu J, Bennett D, Sandrock A, Goelz S; European Interferon Beta-1a IM Dose-Comparison Study Investigators. Neutralizing antibodies and efficacy of interferon beta-1a: a 4-year controlled study. *Neurology.* 2005;65(1):40–7. doi: 10.1212/01.wnl.0000171747.59767.5c.
12. Pachner AR, Warth JD, Pace A, Goelz S; INSIGHT investigators. Effect of neutralizing antibodies on biomarker responses to interferon beta: the INSIGHT study. *Neurology.* 2009;73(18):1493–500. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bf98db.
13. Deisenhammer F. Neutralizing antibodies to interferon-beta and other immunological treatments for multiple sclerosis: prevalence and impact on outcomes. *CNS Drugs.* 2009;23(5):379–96. doi: 10.2165/00023210-200923050-00003.
14. Noronha A. Neutralizing antibodies to interferon. *Neurology.* 2007;68(24 Suppl 4):S16–22. doi: 10.1212/01.wnl.0000277705.63813.84.
15. Hegen H, Schleiser M, Gneiss C, Di Pauli F, Ehling R, Kuenz B, Lutterotti A, Berger T, Deisenhammer F. Persistency of neutralizing antibodies depends on titer and interferon-beta preparation. *Mult Scler.* 2012;18(5):610–5. doi: 10.1177/1352458511426738.
16. van der Voort LF, Gilli F, Bertolotto A, Knol DL, Uitdehaag BM, Polman CH, Killestein J. Clinical effect of neutralizing antibodies to interferon beta that persist long after cessation of therapy for multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2010;67(4):402–7. doi: 10.1001/archneurol.2010.21.
17. Sorensen PS, Deisenhammer F, Duda P, Hohlfeld R, Myhr KM, Palace J, Polman C, Pozzilli C, Ross C; EFNS Task Force on Anti-IFN-beta Antibodies in Multiple Sclerosis. Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2005;12(11):817–27. doi: 10.1111/j.1468-1331.2005.01386.x.
18. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292–302. doi: 10.1002/ana.22366.

References

1. Ziemssen T, De Stefano N, Pia Sormani M, Van Wijmeersch B, Wiendl H, Kieseier BC. Optimizing therapy early in multiple sclerosis: an evidence-based view. *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(5):460–9. doi: 10.1016/j.msard.2015.07.007.
2. Bridel C, Lalive PH. Update on multiple sclerosis treatments. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w14012. doi: 10.4414/sm.w.2014.14012.
3. Farrell RA, Marta M, Gaeguta AJ, Souslova V, Giovannoni G, Creeke PI. Development of resistance to biologic therapies with reference to IFN- β . *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(4):590–9. doi: 10.1093/rheumatology/ker445.
4. Fox E, Green B, Markowitz C, Murray R, Goodman AD, Glenski SJ, Loupe P, Cogburn JN. The effect of scheduled antibody testing on treatment patterns in interferon-treated patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2014;14:73. doi: 10.1186/1471-2377-14-73.
5. Bertolotto A, Capobianco M, Amato MP, Capello E, Capra R, Centonze D, Di Iorio M, Gallo A, Grimaldi L, Imberti L, Lugaresi A, Mancinelli C, Marrosu MG, Moiola L, Montanari E, Romano S, Musu L, Paolicelli D, Patti F, Pozzilli C, Rossi S, Salvetti M, Tedeschi G, Tola MR, Trojano M, Zafaroni M, Malucchi S; Italian Multiple Sclerosis Study group. Guidelines on the clinical use for the detection of neutralizing antibodies (NABs) to IFN beta in multiple sclerosis therapy: report from the Italian Multiple Sclerosis Study group. *Neurol Sci.* 2014;35(2):307–16. doi: 10.1007/s10072-013-1616-1.
6. Seres E, Vécsei L. Significance of neutralizing antibodies to immunomodulatory therapy and their laboratory analysis in multiple sclerosis. *Ideggyogy Sz.* 2006;59(5–6):156–62.
7. Hartung HP, Polman C, Bertolotto A, Deisenhammer F, Giovannoni G, Havrdova E, Hemmer B, Hillert J, Kappos L, Kieseier B, Killestein J, Malcus C, Comabella M, Pachner A, Schellekens H, Sellebjerg F, Selmaj K, Sorensen PS. Neutralising antibodies to interferon beta in multiple sclerosis: expert panel report. *J Neurol.* 2007;254(7):827–37. doi: 10.1007/s00415-006-0486-3.
8. Оспельникова ТП, Морозова ОВ, Исаева ЕИ, Лиждвой ВЮ, Колодяжная ЛВ, Андреева СА, Котов СВ, Ершов ФИ. Мониторинг цитокинов у больных рассеянным склерозом в процессе лечения препаратом IFN β -1a. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(8–2):71.



- sesse lecheniya preparatom IFN β -1a [Cytokine monitoring in multiple sclerosis patients on treatment with IFN β -1a]. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2015;115(8–2):71 (in Russian).
9. Hegen H, Millonig A, Bertolotto A, Comabella M, Giovanonni G, Guger M, Hoelzl M, Khalil M, Killestein J, Lindberg R, Malucchi S, Mehling M, Montalban X, Polman CH, Rudzki D, Schautzer F, Sellebjerg F, Sørensen PS, Deisenhammer F. Early detection of neutralizing antibodies to interferon-beta in multiple sclerosis patients: binding antibodies predict neutralizing antibody development. *Mult Scler.* 2014;20(5):577–87. doi: 10.1177/1352458513503597.
 10. Creeke PI, Farrell RA. Clinical testing for neutralizing antibodies to interferon- β in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013;6(1):3–17. doi: 10.1177/1756285612469264.
 11. Kappos L, Clanet M, Sandberg-Wollheim M, Radue EW, Hartung HP, Hohlfeld R, Xu J, Bennett D, Sandrock A, Goelz S; European Interferon Beta-1a IM Dose-Comparison Study Investigators. Neutralizing antibodies and efficacy of interferon beta-1a: a 4-year controlled study. *Neurology.* 2005;65(1):40–7. doi: 10.1212/01.wnl.0000171747.59767.5c.
 12. Pachner AR, Warth JD, Pace A, Goelz S; INSIGHT investigators. Effect of neutralizing antibodies on biomarker responses to interferon beta: the INSIGHT study. *Neurology.* 2009;73(18):1493–500. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bf98db.
 13. Deisenhammer F. Neutralizing antibodies to interferon-beta and other immunological treatments for multiple sclerosis: prevalence and impact on outcomes. *CNS Drugs.* 2009;23(5):379–96. doi: 10.2165/00023210-200923050-00003.
 14. Noronha A. Neutralizing antibodies to interferon. *Neurology.* 2007;68(24 Suppl 4):S16–22. doi: 10.1212/01.wnl.0000277705.63813.84.
 15. Hegen H, Schleiser M, Gneiss C, Di Pauli F, Ehling R, Kuenz B, Lutterotti A, Berger T, Deisenhammer F. Persistency of neutralizing antibodies depends on titer and interferon-beta preparation. *Mult Scler.* 2012;18(5):610–5. doi: 10.1177/1352458511426738.
 16. van der Voort LF, Gilli F, Bertolotto A, Knol DL, Uitdehaag BM, Polman CH, Killestein J. Clinical effect of neutralizing antibodies to interferon beta that persist long after cessation of therapy for multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2010;67(4):402–7. doi: 10.1001/archneurol.2010.21.
 17. Sørensen PS, Deisenhammer F, Duda P, Hohlfeld R, Myhr KM, Palace J, Polman C, Pozzilli C, Ross C; EFNS Task Force on Anti-IFN-beta Antibodies in Multiple Sclerosis. Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2005;12(11):817–27. doi: 10.1111/j.1468-1331.2005.01386.x.
 18. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinschenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292–302. doi: 10.1002/ana.22366.

The influence of neutralizing antibodies to interferon-beta on progression of multiple sclerosis

Lizhdvoy V.Yu.¹ • Ospel'nikova T.P.² • Kotov S.V.¹

Background: Neutralizing antibodies (NABs) affect the effectiveness of interferon therapy in patients with multiple sclerosis; however, this influence cannot be considered as unequivocal. NABs formation is determined by several factors, such as frequency and duration of administration, interferon- β (IFN- β) formulation and the patient's genotype. It has been found that NAB titers vary over time. **Aim:** To assess the levels of NABs to IFN- β in patients with multiple sclerosis and to investigate their relationship to disease progression. **Materials and methods:** We analyzed serum samples from 83 multiple sclerosis patients after a long-term IFN- β -1b treatment; NABs detection reaction was performed by assessment of their cytopathic effect. **Results:** NABs were found in 63.9% (53 of 83) of patients with duration of IFN- β -1b treatment of 33.3 ± 17.6 months. All NAB-positive patients were treated with high-dose IFN- β . Patients with titers > 800 LU ($n = 28$)

demonstrated a trend towards more advanced neurologic deficit on the Expanded Disability Status Scale (EDSS), compared to the patients with normal NABs titers (0 to 20 LU, $n = 30$) and intermediate titers (20 to 800 LU, $n = 25$) ($p > 0.05$). The exacerbation rate in the group with NABs titers from 20 to 800 LU was insignificantly lower than that in the group with NABs > 800 and in the NAB-negative patients ($p > 0.05$). **Conclusion:** Testing for NABs may be a promising method for monitoring of IFN- β therapy in multiple sclerosis. There was a trend towards more pronounced neurological deficit in patients with high NABs titers, but paradoxical data on a high rate of exacerbations in NAB-negative patients requires further study.

Key words: multiple sclerosis, interferon- β , neutralizing antibodies, duration of treatment, EDSS

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-318-323

Lizhdvoy Viktoriya Yu. – MD, Senior Research Fellow, Department of Neurology¹
 ✉ 61/2–10 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 684 57 38.
 E-mail: lijdvoy@mail.ru

Ospel'nikova Tat'yana P. – MD, Senior Research Fellow, Laboratory of Interferonogenesis²

Kotov Sergey V. – MD, PhD, Professor; Head of Department of Neurology; Head of Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² N.F. Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology; 18 Gamalei ul., Moscow, 123098, Russian Federation



Динамика фактора некроза опухоли-альфа при лечении больных рассеянным склерозом методом трансиммунизации

Кильдюшевский А.В.¹ • Котов С.В.¹ • Сидорова О.П.¹ • Бородин А.В.¹

Кильдюшевский Александр Вадимович – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации¹

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, профессор, руководитель неврологического отделения, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–10, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 631 73 62.
E-mail: kotovsv@yandex.ru

Сидорова Ольга Петровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. неврологического отделения, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Бородин Александр Валерьевич – врач неврологического отделения¹

Актуальность. Несмотря на то что существует большое число методов лечения рассеянного склероза с различными точками приложения, лечение не всегда эффективно. По данным литературы, в эксперименте отмечено значительное снижение уровня фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) при использовании экстракорпоральной фотохимиотерапии. **Цель** – определить динамику ФНО- α у больных рассеянным склерозом на фоне лечения методом трансиммунизации. **Материал и методы.** Обследованы 13 взрослых больных рассеянным склерозом. ФНО- α определяли в сыворотке крови с помощью хемилюминесцентного иммуноанализа на приборе IMMULITE 1000 с использованием реактива Siemens. Для лечения больных применяли трансиммунизацию – модифицированную методику фотофереза. За 2 часа до процедуры пациенты принимали внутрь Аммифурин (8-метоксипсорален), затем на клеточном сепараторе Haemonetics MCS+ по протоколу PBSC проводили выделение мононуклеарных клеток. Далее мононуклеары подвергали ультрафиолетовому облучению в течение 90 минут и инкубации в течение 20 часов при температуре 37 °С. На

следующий день клетки реинфузировали больному. Процедуру проводили 2 раза в неделю ежемесячно на протяжении 6 месяцев, затем 1 раз в 4 месяца. **Результаты.** До проведения трансиммунизации среднее значение ФНО- α у взрослых больных рассеянным склерозом составило $9,958 \pm 0,812$ пг/мл при норме менее 8,1 пг/мл, после проведения трансиммунизации – $6,992 \pm 0,367$ пг/мл ($p < 0,05$). **Заключение.** При проведении ультрафиолетового облучения моноцитов периферической крови с их последующей инкубацией (трансиммунизация) отмечалось 30% снижение уровня ФНО- α в сыворотке крови у больных рассеянным склерозом, что свидетельствует о супрессивном воздействии трансиммунизации на ФНО- α . Следовательно, у больных рассеянным склерозом трансиммунизация оказывает противовоспалительное действие.

Ключевые слова: рассеянный склероз, трансиммунизация, фотоферез, экстракорпоральная фотохимиотерапия

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-324-328

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



В основе патогенеза рассеянного склероза лежат иммунологические нарушения, приводящие к усилению гибели нейронов. Одним из механизмов этого процесса выступает нарушение синтеза регуляторных факторов апоптоза провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), гамма-интерферона.

ФНО- α считается основным проапоптогенным цитокином, который приводит к индукции апоптоза клеток крови. Он синтезируется макрофагами при их активации во время различных заболеваний, соответственно, в сыворотке крови здоровых людей не определяется. Этот цитокин также вырабатывается в Т-клетках периферической крови человека, когда они активируются с помощью рецепторов CD2 или CD3 в присутствии интерлейкина-2 [1]. ФНО- α вызывает такие процессы, как индуцирование апоптоза, антиапоптоз, антибактериальный и противовирусный защитный ответ, регуляция секреции иммуноглобулинов, адгезия лейкоцитов, регуляция клеточной пролиферации и др. Он играет важную роль в развитии воспалительной реакции и иммунного ответа. Показано, что Т-лимфоциты (CD4⁺), выделенные из спинномозговой жидкости пациентов с рассеянным склерозом, после стимуляции фитогемагглютинином начинают вырабатывать большое количество ФНО- α , гамма-интерферона, интерлейкина-2 [2]. Кроме того, повышенные количества ФНО- α вырабатывают моноциты, выделенные из крови больных рассеянным склерозом [3].

Концентрацию ФНО- α связывают с клинической активностью рассеянного склероза [4]. С.А. Вострякова и соавт. [5] показали, что при обострении рассеянного склероза повышается уровень ФНО- α . В группе пациентов ($n=32$) в стадии ремиссии показатели концентрации ФНО- α были в пределах нормы (от 0 до 50 пг/мл) независимо от получаемой терапии, а у пациентов в стадии обострения заболевания и с более выраженным неврологическим дефицитом ($n=4$) среднее значение концентрации ФНО- α составило $768,5 \pm 313$ пг/мл до лечения и 810 ± 265 пг/мл через 3 месяца после терапии глатирамера ацетатом. Согласно данным D. Obradović и соавт. [6], при рецидиве рассеянного склероза (34 пациента) наблюдается повышение уровня ФНО- α в спинномозговой жидкости по сравнению с пациентами в стадии ремиссии ($n=14$, $p < 0,001$).

Однако есть информация, что в случае подавления ФНО- α у больных ревматоидным артритом возможно развитие рассеянного склероза

[7]. В ряде публикаций [8–10] отмечено развитие демиелинизации центральной нервной системы у больных, получающих терапию анти-ФНО-препаратами.

G. Cavaletti и соавт. [11] сообщили о значительном снижении уровня ФНО- α у крыс при использовании экстракорпоральной фотохимиотерапии. Исследователи заключили: экстракорпоральная фотохимиотерапия изменяет активность мононуклеаров периферической крови. Было также высказано предположение, что снижение активности Т-хелперов в лимфоцитах представляет собой один из противовоспалительных механизмов экстракорпоральной фотохимиотерапии. Позднее начали применять метод трансиммунизации – проведение экстракорпоральной фотохимиотерапии с последующей 20-часовой инкубацией моноцитов периферической крови [12].

Цель исследования – определить динамику ФНО- α у больных рассеянным склерозом на фоне лечения методом трансиммунизации.

Материал и методы

Обследованы 13 взрослых больных рассеянным склерозом, госпитализированных в неврологическое отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в 2013–2014 гг. Диагноз рассеянного склероза устанавливали на основании течения болезни, наличия неврологической симптоматики, изменений магнитно-резонансной томограммы головного мозга с характерным распространением патологического процесса в пространстве и во времени. У всех больных было рецидивирующее течение заболевания. Проведение исследования было одобрено независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Участники исследования подписывали добровольное информированное согласие на обследование и лечение.

Для лечения больных применяли трансиммунизацию – модифицированную методику фотофереза. За 2 часа до процедуры пациенты принимали внутрь Аммифуриин (8-метоксипсорален), затем на клеточном сепараторе Haemonetics MCS+ по протоколу PBSC проводили выделение мононуклеарных клеток. Далее мононуклеары подвергали ультрафиолетовому облучению в течение 90 минут и инкубации в течение 20 часов при температуре 37 °С. На следующий день клетки реинфузировали больному. Процедуру проводили 2 раза в неделю ежемесячно на протяжении 6 месяцев, затем лечение повторяли 1 раз в 4 месяца. Оценивали влияние трансиммунизации на уровень ФНО- α в сыворотке крови. ФНО- α в сыворотке крови

определяли до и после проведения трансиммунизации с помощью хемилюминесцентного иммуноанализа на приборе IMMULITE 1000 с использованием реактива Siemens.

Для количественных данных рассчитывали среднее арифметическое значение и стандартную ошибку ($M \pm m$), для качественных – абсолютные и относительные (%) значения. Анализ динамики количественных показателей проводили при помощи критерия Стьюдента для связанных выборок.

Результаты

До проведения трансиммунизации среднее значение ФНО- α у обследуемых взрослых больных рассеянным склерозом составило $9,958 \pm 0,812$ ($M \pm m$) при норме менее 8,1 пг/мл. После проведения трансиммунизации показатель снизился до $6,992 \pm 0,367$ пг/мл ($p < 0,05$) (рис. 1), или на 30%.

У больного А. после курса трансиммунизации уровень ФНО- α в крови снизился почти вдвое: с 14,6 до 7,8 пг/мл, то есть составил 53% от первоначального значения. У больной С. после трансиммунизации показатель уровня ФНО- α в крови уменьшился на 20% (с 11,2 до 9 пг/мл), у больной Б. – на 21% (с 8,9 до 7,1 пг/мл).

У ряда пациентов проведено несколько исследований показателя ФНО- α . Так, у больной И. перед началом 2-го курса трансиммунизации уровень ФНО- α составил 8 пг/мл, после – 6,7 пг/мл; перед 3-м курсом – 9,5 пг/мл, после – 8,9 пг/мл; перед 4-м курсом – 8,4 пг/мл, после – 7,5 пг/мл; перед 5-м курсом – 7,8 пг/мл, после – 7,5 пг/мл (рис. 2). Таким образом, снижение составило 16, 11 и 4% соответственно. У больной К. значение

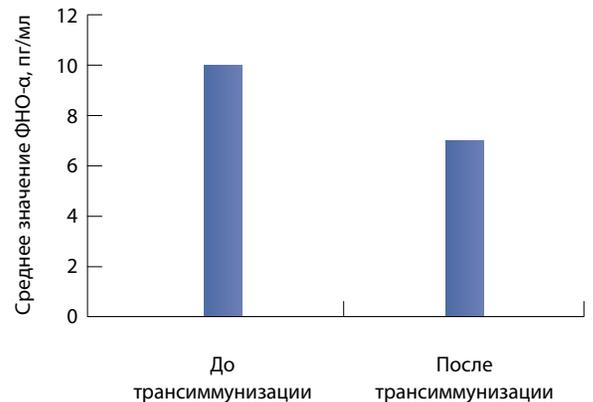


Рис. 1. Динамика среднего значения фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) на фоне трансиммунизации у больных рассеянным склерозом ($n = 13$); $p < 0,05$

ФНО- α перед 1-м курсом трансиммунизации было 9,2 пг/мл, после – 7 пг/мл; перед 4-м курсом – 7,1 пг/мл, после – 6,3 пг/мл; перед 7-м – 14,7 пг/мл, после – 8,5 пг/мл (рис. 3). Соответственно, динамика снижения показателя была 24, 11 и 42%. У больной В. перед 2-м курсом трансиммунизации показатель ФНО- α был 7,1 пг/мл, после – 5,5 пг/мл, то есть снизился на 23%; перед 4-м курсом – 8,6 пг/мл, после – 4,1 пг/мл, снижение составило 52%; через 1 месяц отмечено повышение показателя до 7,7 пг/мл (в пределах нормальных значений).

Обсуждение и заключение

У больных рассеянным склерозом при проведении ультрафиолетового облучения моноцитов периферической крови с их последующей инкубацией (трансиммунизация) отмечалось сниже-

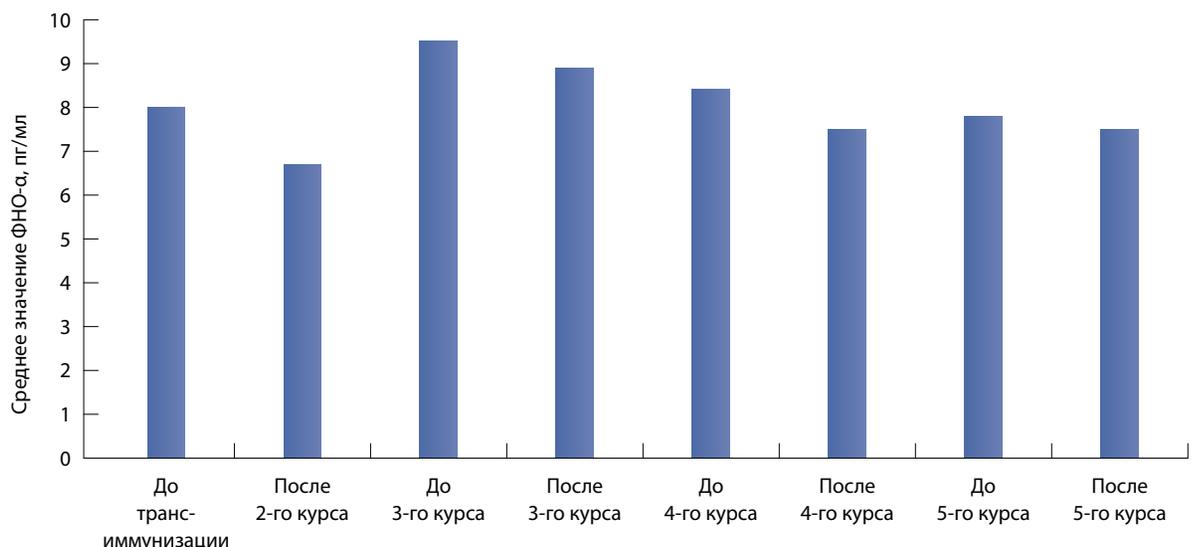


Рис. 2. Динамика значения фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) у больной И. на фоне трансиммунизации

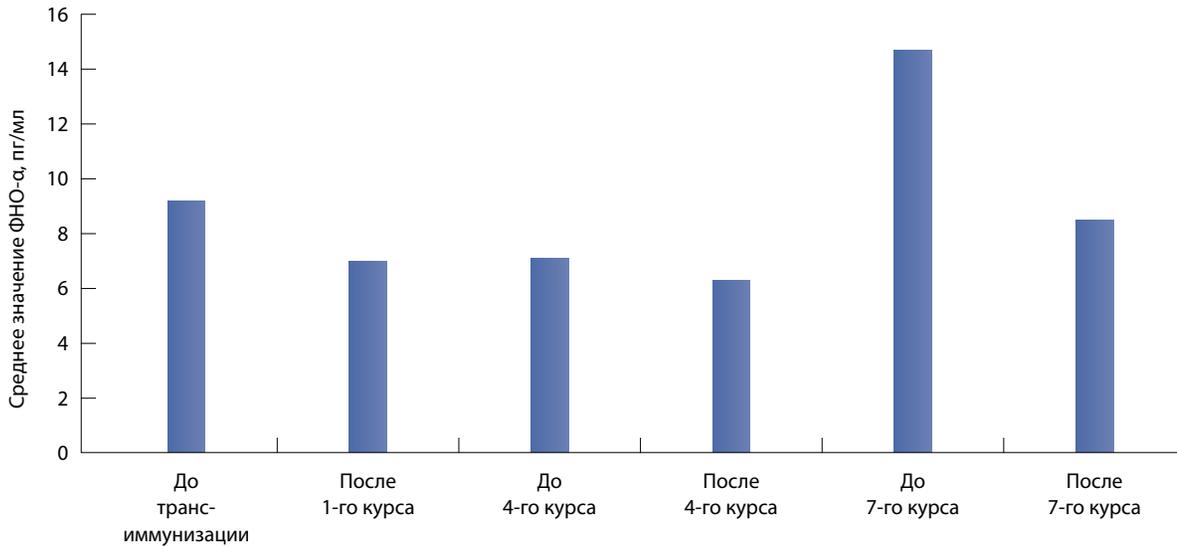


Рис. 3. Динамика значения фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) у больной К. на фоне трансиммунизации

ние уровня ФНО-α, что свидетельствует о противовоспалительном действии трансиммунизации. Полученные нами данные совпадают с результатами исследования G. Cavaletti и соавт. [11], которые выявили значительное снижение уровня ФНО-α у крыс при использовании экстракорпоральной фототиотерапии.

В нашем наблюдении показатели уровня ФНО-α уменьшались, достигая нормальных значений. Средний показатель уменьшился на 30%, в отдельных случаях снижение достигало 47–52%.

Трансимунизация оказывала супрессивное, но не агрессивное воздействие на ФНО-α, так как его уровень нормализовался и, падая, не достигал критических значений. Выявленные изменения представляются нам важными, поскольку значительное снижение уровня ФНО-α может само по себе привести к демиелинизации [7–10].

Таким образом, трансимунизация оказывает противовоспалительное действие у больных рассеянным склерозом, вызывая снижение уровня ФНО-α. ☺

Литература

- Lorré K, Fransen L, Ceuppens JL. Interleukin-2 induces tumor necrosis factor-alpha production by activated human T cells via a cyclosporin-sensitive pathway. *Eur Cytokine Netw.* 1992;3(3):321–30.
- Benvenuto R, Paroli M, Buttinelli C, Franco A, Barnaba V, Fieschi C, Balsano F. Tumour necrosis factor-alpha synthesis by cerebrospinal-fluid-derived T cell clones from patients with multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol.* 1991;84(1):97–102.
- Piotrowska K, Korlak J, Kruszezwska J, Iwińska B, Członkowska A. Secretion of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) by peripheral blood monocytes in patients with multiple sclerosis and subacute sclerosis panencephalitis. *Neurol Neurochir Pol.* 1991;25(4):455–9.
- Ruffini F, Chojnacki A, Weiss S, Antel JP. Immunobiology of oligodendrocytes in multiple sclerosis. *Adv Neurol.* 2006;98:47–63.
- Вострякова СА, Алифирова ВМ, Иванова СА, Орлова ЮЮ. Апоптоз лимфоцитов у больных рассеянным склерозом. *Бюллетень сибирской медицины.* 2008;7 Прилож. 1: 200–3.
- Obradović D, Kataranovski M, Dincić E, Obradović S, Colić M. Tumor necrosis factor-alfa and interleukin-4 in cerebrospinal fluid and plasma in different clinical forms of multiple sclerosis. *Vojnosanit Pregl.* 2012;69(2):151–6.
- Sicotte NL, Voskuhl RR. Onset of multiple sclerosis associated with anti-TNF therapy. *Neurology.* 2001;57(10):1885–8.
- Andreadou E, Kemanetzoglou E, Brokalaki Ch, Evangelopoulos ME, Kilidireas C, Rombos A, Stamboulis E. Demyelinating disease following anti-TNFα treatment: a causal or coincidental association? Report of four cases and review of the literature. *Case Rep Neurol Med.* 2013;2013:671935. doi: 10.1155/2013/671935.
- Balsalobre Aznar J, Porta-Etessam J, Salvatierra Ossorio J, Rosales-Alexander JL. Tumor necrosis factor-alpha antagonist and demyelinating diseases. *J Neurol Neuroscience.* 2013;4(3):2–6. doi: 10.3823/339.
- Honda Y, Otsuka A, Egawa G, Inoue Y, Kuzuya A, Takahashi R, Miyachi Y, Kabashima K. Multiple neurological abnormalities, including pontine hemorrhage, multiple sclerosis and aseptic meningitis, during anti-TNF-α therapy in psoriatic arthritis. *Eur J Dermatol.* 2015;25(5):487–8. doi: 10.1684/ejd.2015.2558.
- Cavaletti G, Perseghin P, Dassi M, Oggioni N, Sala F, Braga M, Lolli F, Riccio P, Carlone G, Zoia C, Tagliabue E, Stanzani L, Galbiati S, Rigamonti L, Marmiroli P, Ferrarese C, Frattola L, Tredici G. Extracorporeal photochemotherapy reduces the severity of Lewis rat experimental allergic encephalomyelitis through a modulation of the function of peripheral blood mononuclear cells. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2004;18(1):9–17.
- Girardi M, Schechner J, Glusac E, Berger C, Edelson R. Transimmunization and the evolution of extracorporeal photochemotherapy. *Transfus Apher Sci.* 2002;26(3):181–90. doi: 10.1016/S1473-0502(02)00011-3.



References

- Lorré K, Fransen L, Ceuppens JL. Interleukin-2 induces tumor necrosis factor-alpha production by activated human T cells via a cyclosporin-sensitive pathway. *Eur Cytokine Netw.* 1992;3(3):321–30.
- Benvenuto R, Paroli M, Buttinelli C, Franco A, Barnaba V, Fieschi C, Balsano F. Tumour necrosis factor-alpha synthesis by cerebrospinal-fluid-derived T cell clones from patients with multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol.* 1991;84(1):97–102.
- Piotrowska K, Korlak J, Kruszewska J, Iwińska B, Członkowska A. Secretion of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) by peripheral blood monocytes in patients with multiple sclerosis and subacute sclerosing panencephalitis. *Neurol Neurochir Pol.* 1991;25(4):455–9.
- Ruffini F, Chojnacki A, Weiss S, Antel JP. Immunobiology of oligodendrocytes in multiple sclerosis. *Adv Neurol.* 2006;98:47–63.
- Vostryakova SA, Alifirova VM, Ivanova SA, Orlova YuYu. Apoptoz limfotsitov u bol'nykh rasseyannym sklerozom [Apoptosis cells in patients with multiple sclerosis]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny [Bulletin of Siberian Medicine].* 2008;7 Suppl. 1:200–3 (in Russian).
- Obradović D, Kataranovski M, Dincić E, Obradović S, Colić M. Tumor necrosis factor-alfa and interleukin-4 in cerebrospinal fluid and plasma in different clinical forms of multiple sclerosis. *Vojnosanit Pregl.* 2012;69(2):151–6.
- Sicotte NL, Voskuhl RR. Onset of multiple sclerosis associated with anti-TNF therapy. *Neurology.* 2001;57(10):1885–8.
- Andreadou E, Kemanetzoglou E, Brokalaki Ch, Evangelopoulos ME, Kilidireas C, Rombos A, Stamboulis E. Demyelinating disease following anti-TNFa treatment: a causal or coincidental association? Report of four cases and review of the literature. *Case Rep Neurol Med.* 2013;2013:671935. doi: 10.1155/2013/671935.
- Balsalobre Aznar J, Porta-Etessam J, Salvatierra Ossorio J, Rosales-Alexander JL. Tumor necrosis factor-alpha antagonist and demyelinating diseases. *J Neurol Neuroscience.* 2013;4(3):2–6. doi: 10.3823/339.
- Honda Y, Otsuka A, Egawa G, Inoue Y, Kuzuya A, Takahashi R, Miyachi Y, Kabashima K. Multiple neurological abnormalities, including pontine hemorrhage, multiple sclerosis and aseptic meningitis, during anti-TNF-α therapy in psoriatic arthritis. *Eur J Dermatol.* 2015;25(5):487–8. doi: 10.1684/ejd.2015.2558.
- Cavaletti G, Perseghin P, Dassi M, Oggioni N, Sala F, Braga M, Lolli F, Riccio P, Carlone G, Zoia C, Tagliabue E, Stanzani L, Galbiati S, Rigamonti L, Marmioli P, Ferrarese C, Frattola L, Tredici G. Extracorporeal photochemotherapy reduces the severity of Lewis rat experimental allergic encephalomyelitis through a modulation of the function of peripheral blood mononuclear cells. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2004;18(1):9–17.
- Girardi M, Schechner J, Glusac E, Berger C, Edelson R. Transimmunization and the evolution of extracorporeal photochemotherapy. *Transfus Apher Sci.* 2002;26(3):181–90. doi: 10.1016/S1473-0502(02)00011-3.

Changes in tumor necrosis factor alfa during treatment of patients with multiple sclerosis by transimmunization method

Kil'dyushevskiy A.V.¹ • Kotov S.V.¹ • Sidorova O.P.¹ • Borodin A.V.¹

Background: Despite the availability of a large number of treatments for multiple sclerosis with various targets, these treatments are not always effective. According to the literature, experimental studies have shown a significant decrease in tumor necrosis factor alfa (TNF-α) with the use of extracorporeal photochemotherapy. **Aim:** To assess changes in TNF-α in patients with multiple sclerosis during treatment with transimmunization. **Materials and methods:** The study recruited 13 adult patients with multiple sclerosis. Serum TNF-α was measured by immunochemiluminescence analysis (IMMULITE 1000, Siemens). The patients were treated by transimmunization, i.e. a modified photopheresis. Two hours before the procedure, Ammifurin (8-methoxypsoralene) was administered to all the patients, then their mononuclear cells were isolated under PBSC protocol with Haemonetics MCS+ cell separator. Thereafter, mononuclear cells were irradiated with ultraviolet for 90 minutes and incubated

for 20 hours at 37 °C. The next day the cells were re-infused to the patients. The procedure was performed 2 times per week for 6 months, then once per 4 months. **Results:** Before transimmunization, mean TNF-α level in adult patients with multiple sclerosis was 9.958 ± 0.812 pg/mL (normal, below 8.1 pg/mL). After transimmunization, its level was 6.992 ± 0.367 pg/mL ($p < 0.05$). **Conclusion:** Ultraviolet irradiation of peripheral blood monocytes with their subsequent incubation (transimmunization) led to a 30% decrease of serum TNF-α in patients with multiple sclerosis. This indicates a suppressive effect of transimmunization on TNF-α. Hence, in patients with multiple sclerosis transimmunization exerts an anti-inflammatory effect.

Key words: multiple sclerosis, transimmunization, photopheresis, extracorporeal photochemotherapy

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-324-328

Kil'dyushevskiy Aleksandr V. – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Surgical Hemocorrection and Detoxication Department¹

Kotov Sergey V. – MD, PhD, Professor; Head of Department of Neurology; Head of Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

✉ 61/2–10 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 73 62. E-mail: kotovsv@yandex.ru

Sidorova Olga P. – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Department of Neurology; Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

Borodin Aleksandr V. – MD, Neurologist, Department of Neurology¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Личностный профиль пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона

Богданов Р.Р.¹ • Борисова С.Ю.¹ • Котов С.В.¹ • Заварзина О.О.²

Актуальность. При болезни Паркинсона важное значение в структуре заболевания, особенно на ранних стадиях, имеют психические расстройства, которые в ряде случаев могут предшествовать двигательным нарушениям. Личностный профиль пациентов с болезнью Паркинсона изучен недостаточно и требует уточнения, так как является одним из основополагающих факторов, определяющих эффективность проводимой терапии. **Цель** – оценить личностный профиль пациентов на ранних стадиях болезни Паркинсона, влияние на его структуру фармакотерапии агонистом дофаминовых рецепторов. **Материал и методы.** Обследованы 33 пациента с начальными проявлениями болезни Паркинсона (I и II стадия по Хен – Яру), ранее не получавших фармакотерапии. До лечения, на 1-м, 3-м и 6-м месяцах терапии прамипексолом оценивали выраженность двигательных (шкала UPDRS – Unified Parkinson's Disease Rating Scale), депрессивных (MADRS – Montgomery Asberg Depression Rating Scale) и тревожных (HARS – Hamilton Anxiety Rating Scale) расстройств,

а также личностный профиль (СМИЛ – стандартизированный многофакторный метод исследования личности). **Результаты.** Личностный профиль СМИЛ у пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона характеризовался доминированием 2-й шкалы (пессимистичность) – 74 (64; 86), 1-й шкалы (невротический сверхконтроль) – 67 (63; 74), 3-й шкалы (эмотивность) – 64 (56; 70), 7-й шкалы (тревожность) – 63 (52; 70), 8-й шкалы (индивидуальность) – 64 (58; 74), 0-й шкалы (интроверсия) – 63 (59; 66) Т-балла. Это отражает основные патопсихологические особенности пациентов с начальными проявлениями заболевания. В частности, эмоциональная сфера проявлялась аффективными нарушениями тревожно-депрессивного круга. Структура личности характеризовалась дистимическими, тревожными, ригидными и возбуждаемыми чертами, со склонностью к ипохондрии, что на фоне выраженного конфликта мотивационных тенденций, фрустрации высокого уровня потребностей в самореализации и признании вследствие хронического заболевания,

проявляющегося двигательными нарушениями, запускало депрессивный способ реагирования. Фармакотерапия с помощью прамипексола уменьшала выраженность невротической триады через 1 месяц терапии, однако в дальнейшем наблюдался постепенный дрейф профиля в сторону исходных параметров, несмотря на клиническую эффективность проводимого лечения в отношении двигательных расстройств, что говорит о стабильности сенситивно-тревожной акцентуации личности. **Заключение.** На начальных стадиях болезни Паркинсона отмечается сенситивно-тревожная структура личностного профиля пациентов, которая носит устойчивый характер. Эти данные необходимо иметь в виду при выборе тактики ведения пациентов, с учетом возможной психотерапевтической поддержки.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, немоторные проявления, тревога, нейропсихиатрические нарушения, депрессия, агонисты дофаминовых рецепторов, прамипексол

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-329-335

Блезнь Паркинсона – одно из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний людей пожилого возраста [1, 2]. Патогенез расстройства традиционно связывают с дегенерацией различных популяций нейронов [3]. Формирование двигательных расстройств в первую очередь обусловлено гибелью дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции. При этом нейродегенеративный процесс не ограничивается этой группой нейронов, вовлекая другие подтипы клеток нервной системы. Эти представления нашли отражение в теории стадийности

патогенеза болезни Паркинсона Хейко Браака [4] и привлекли внимание к так называемым не двигательным (немоторным) проявлениям заболевания [5, 6]. Психические расстройства при болезни Паркинсона на ее ранних стадиях в основном относятся к аффективному регистру и когнитивным нарушениям нейродинамического спектра [7]. Аффективные нарушения на этом этапе развития заболевания характеризуются преимущественно расстройствами тревожного и депрессивного круга [8, 9], составляя от 50 до 70% [7, 10]. При этом до половины случаев аффективных расстройств имеют легкую степень тяжести [11]. Патогенез



аффективных нарушений носит многофакторный характер. С одной стороны – это дисфункция дофаминергической, серотонинергической и норадренергической медиаторных систем головного мозга [12, 13, 14]. С другой стороны, большой вклад вносит психологическая реакция пациента на наличие этого прогрессирующего заболевания [14, 15], которая, в свою очередь, наряду с относительно универсальными механизмами во многом зависит от преморбидных психологических особенностей личности [16, 17]. Данный аспект практически не отражен в современных публикациях, посвященных психическим нарушениям при болезни Паркинсона. Это определяет актуальность исследования, в котором мы изучили личностный профиль пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона. Его результаты могут иметь значение в увеличении эффективности терапии и реабилитации этой группы пациентов путем применения в комплексном лечении методов психотерапевтической коррекции выявленных изменений.

Материал и методы

На базе неврологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского были обследованы 33 пациента с начальными проявлениями болезни Паркинсона – I и II стадиями по шкале Хен – Яра (из них 22 женщины и 11 мужчин). Средний возраст больных составил $58,5 \pm 2,8$ года, средняя длительность заболевания – $2,5 \pm 0,8$ года. Поскольку пациенты ранее не получали дофаминергической терапии, влияние предшествующей фармакотерапии на исходные параметры было исключено. Исследование одобрено Независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 5 от 17.05.2012). Диагноз болезни Паркинсона устанавливался согласно клинко-диагностическим критериям Банка головного мозга общества болезни Паркинсона Великобритании (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank, 1988). Степень тяжести заболевания оценивалась с помощью шкалы Хен – Яра (Hoehn & Yahr), унифицированной рейтинговой шкалы UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale). Выраженность двигательных расстройств (гипокинезия, ригидность и тремор покоя) определяли по разделу III шкалы UPDRS. Для оценки выраженности тревожных нарушений применялись шкалы тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale – HARS) [18, 19], депрессивных расстройств – шкала депрессии Монтгомери – Асберг (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale – MADRS) [20].

Богданов Ринат Равилевич – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–10, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 681 56 10. E-mail: rinatbo@rambler.ru

Борисова Снежана Юрьевна – аспирант кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, профессор, руководитель неврологического отделения, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Заварзина Ольга Олеговна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой специальной, клинической психологии и инклюзивного образования²

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФГБОУ ВПО «Российский государственный социальный университет»; 129226, г. Москва, ул. Вильгельма Пика, 4/1, Российская Федерация

Анализ личностного профиля пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона проводился с помощью Стандартизированного многофакторного метода исследования личности (СМИЛ), представляющего собой модифицированный и адаптированный для популяции Российской Федерации тест «Миннесотский многоаспектный личностный опросник» (Minnesota Multiphasic Personality Inventory – MMPI) [21]. В результате исследования получают 13 шкал личностного профиля: 3 шкалы достоверности и 10 базисных шкал.

В качестве фармакотерапии применялся агонист дофаминовых рецепторов прамипексол. Изучали клиническое влияние препарата на личностный профиль пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона до лечения и на 1-м, 3-м, 6-м месяцах терапии.

Статистическая обработка проводилась с помощью программного пакета Statistica 6.0. Для описания количественных данных рассчитывали среднее значение и стандартную ошибку. Для описания результатов шкал дополнительно рассчитывали медиану и квартили. Сравнение количественных данных в двух связанных выборках проводили с помощью критерия Уилкоксона. Для оценки корреляции между базисными шкалами СМИЛ и выраженностью двигательных нарушений по шкале UPDRS, аффективных нарушений применялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Как видно из рис. 1, отображающего личностный профиль СМИЛ, у пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона отмечались достоверные профили с доминированием 2-й шкалы (пессимистичность), 1-й шкалы (невротический сверхконтроль), 3-й шкалы (эмотивность), 7-й шкалы (тревожность), 8-й шкалы (индивидуалистичность), 0-й шкалы (интроверсия). Минимальные значения отмечались по шкале 9 (оптимистичность).

Рассмотрим каждую шкалу в отдельности (табл. 1). По 2-й шкале (пессимистичность) получено максимальное среднее значение – 74 (64; 86) Т-балла, что соответствует акцентуации по гипотимному (гипостеническому) типу и проявляется аффективными расстройствами депрессивного круга, как минимум депрессивной реакцией или депрессивным расстройством.

Второй по значению подъем – по 1-й шкале (невротический сверхконтроль) – 67 (63; 74)



T-баллов – характерен для акцентуации по сенситивно-тревожному (мнительному) типу личности. Клинически это проявляется подавлением спонтанности, гиперсоциальностью установок. При этом отмечается инертный, догматический стиль мышления, с ориентацией на правила и штампы. В межличностном общении таким людям свойственна высокая требовательность, как к себе, так и к другим, в плане соответствия установленным правилам. В эмоциональной сфере обычно наблюдается сдержанность в сочетании с раздражительностью, что создает предпосылки к трансформации эмоциональной напряженности в соматические реакции, проявляясь склонностью к ипохондрии.

Подъем по 3-й шкале (эмотивность) – 64 (56; 70) T-балла – отражает эгоцентрические тенденции личности (в рамках характерологических особенностей) с конфликтным сочетанием разнонаправленных тенденций в виде высокого уровня притязаний и потребностью в причастности интересам группы. Клинически это проявляется неустойчивостью эмоций.

В целом подъем по шкалам 2, 1, 3 носит название невротической триады и выявляет механизм психологической защиты в виде «бегства в болезнь». Клинически наблюдаются госпитализм (стремление к длительным, повторным госпитализациям) и ипохондрическое развитие личности. На практике это выражается в постоянном поиске помощи, однако результаты редко удовлетворяют, что приводит к обращению к разным специалистам.

Отмечается также подъем по 7-й шкале (тревожность) – 63 (52; 70) T-балла, что указывает на тревожность, неуверенность в себе и в стабильности ситуации, психастению в рамках характерологических особенностей личности.

Подъем по 8-й шкале (индивидуалистичность) – 64 (58; 74) T-балла – характеризует общо-обособленно-созерцательную личностную позицию, пассивность, аналитический склад мышления, превалирующий над чувствами и активностью. Сочетание подъема по шкалам 7 и 8 означает наличие внутренней напряженности, тревожности, нервозности, отгороженности, хронически существующего чувства душевного дискомфорта, неуверенности, комплекса вины и неполноценности.

Шкала 0 (социальная интроверсия) – 63 (59; 66) T-балла – в рамках характерологических особенностей личности описывает пассивность личностной позиции и большую обращенность интересов в мир внутренних переживаний, инертность в принятии решений, проявляется

Таблица 1. Динамика базисных шкал СМИЛ пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона на фоне терапии прамипексолом, T-баллы

Базисные шкалы СМИЛ, T-баллы	Длительность терапии			
	0 месяцев	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
«L» (ложь)	49,3±1,9 46 (42; 56)	49,3±2,5 46 (42; 56)	48,5±2,6 47,5 (42; 56,5)	48,2±2,9 49 (39; 53)
«F» (достоверность)	61,9±2,4 57 (53; 68)	60,5±3,1 57 (53; 61)	57,5±2,7 53 (51; 63)	59,8±3,5 55 (55; 63)
«K» (коррекция)	51,2±1,6 52 (46; 55)	52,3±2,3 55 (46; 59)	54,3±2,3 55,5 (50; 59)	51,1±2,8 54 (48; 55)
1 (невротический сверхконтроль)	67,7±1,7 67 (63; 74)	60,7±2,3* 61 (54; 64)	62,3±4,0 57,5 (50; 72)	64,6±4,5 66 (56; 70)
2 (пессимистичность)	74,1±2,3 74 (64; 86)	66,9±3,3* 68 (52; 80)	70,8±4,7 67 (57; 81,5)	71,3±6,3 64 (58; 90)
3 (эмотивность)	63,7±2,0 64 (56; 70)	54,7±2,6** 54 (47; 62)	60,6±3,5 58 (51; 65)	63,2±4,4 62 (53; 71)
4 (импульсивность)	61,9±1,7 64 (58; 68)	57,7±2,5 60 (50; 61)	61,5±2,9 58,5 (56; 69)	64,7±4,2 64 (52; 77)
5 (мужественность – женственность)	59,9±1,4 60 (55; 66)	60,6±1,6 62 (55; 65)	57,1±2,3 55,5 (51; 62,5)	59,2±2,9 62 (51; 64)
6 (ригидность)	57,8±1,9 59 (50; 68)	55,2±2,9 50 (44; 62)	52,8±3,4 54,5 (41; 60,5)	56,8±4,4 56 (47; 65)
7 (тревожность)	62,8±2,1 63 (52; 70)	58,0±2,7 58 (50; 65)	60,0±3,6 58 (49; 70,5)	62,4±5,4 58 (52; 76)
8 (индивидуалистичность)	66,5±2,5 64 (58; 74)	62,5±3,2 58 (54; 68)	62,8±3,8 61,5 (51; 67,5)	64,1±5,7 58 (54; 72)
9 (оптимистичность)	54,0±2,0 50 (46; 65)	52,6±2,9 53 (43; 60)	52,8±3,9 53 (43,5; 63)	55,7±3,9 58 (52; 65)
0 (интроверсия)	63,4±1,2 63 (59; 66)	61,7±2,0 61 (54; 70)	62,3±2,4 61 (55,5; 67)	60,1±3,1 58 (54; 66)

Данные представлены в виде: первая строка – среднее значение и стандартная ошибка (M±SE), вторая строка – медиана значений (Me), в скобках указаны нижний и верхний квартиль (LQ; UQ)

* p < 0,05 при сравнении с исходным уровнем (критерий Уилкоксона)

** p < 0,01 при сравнении с исходным уровнем (критерий Уилкоксона)

замкнутостью. В сочетании с подъемом по 2-й, 7-й, 8-й шкалам подъем по шкале 0 свидетельствует об отгороженности и отчужденности.

Таким образом, усредненный личностный профиль пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона характеризуется гипостеническими чертами с акцентуацией по сенситивно-тревожному типу. Характерологические особенности проявляются гиперсоциальностью установок, подавлением спонтанности, эгоцентризмом, пассивной жизненной позицией, отгороженностью, неуверенностью в себе, тревожностью, склонностью к ипохондрии.

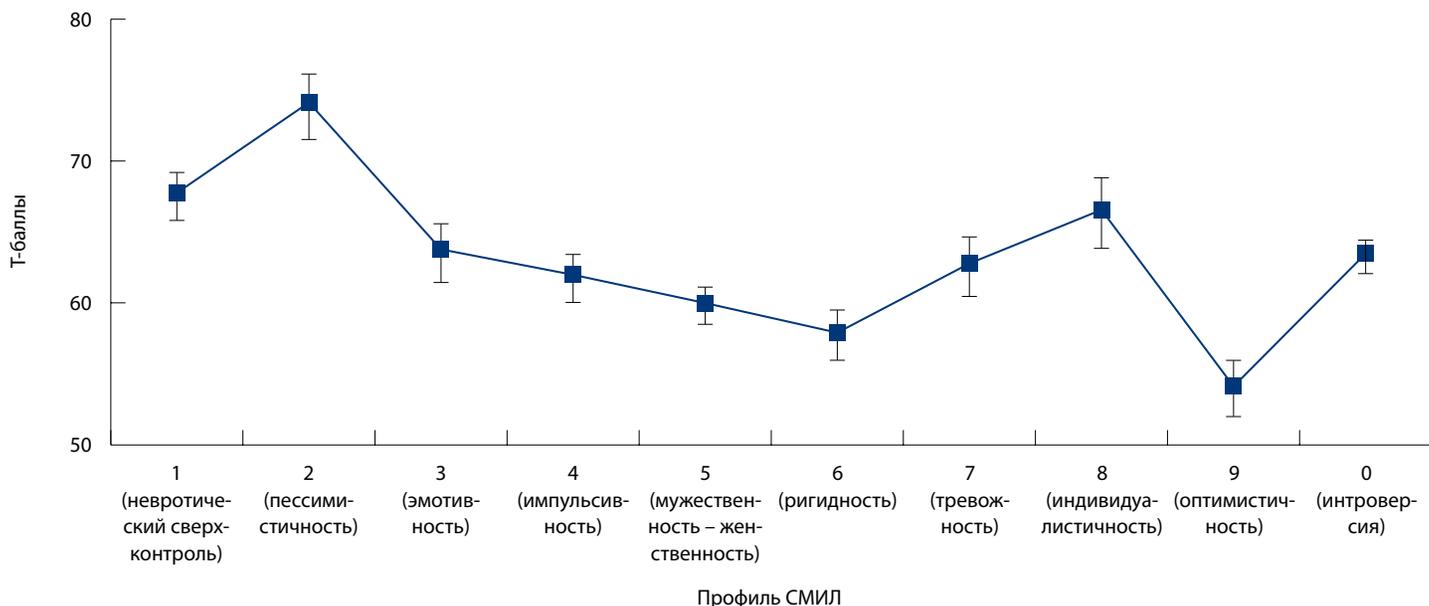


Рис. 1. Профиль СММИЛ пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона; данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки ($M \pm SE$)

Эмоциональная сфера отличается противоречивым столкновением сдержанности и раздражительности. Доминирует депрессивный аффект.

На фоне терапии прамипексомом структура личности пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона в целом не менялась (см. табл. 1, рис. 2). Через 1 месяц терапии отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение по шкалам невротической триады

в виде снижения значений по 2-й шкале (пессимистичность), что указывает на уменьшение депрессивного аффекта, а также по шкалам 1 (невротический сверхконтроль) и 3 (эмотивность), что свидетельствует об уменьшении ипохондрии и сосредоточенности на соматических жалобах. Отмечена также тенденция к уменьшению средних значений шкал 7 (тревожность) и 8 (индивидуалистичность), сочетанное снижение которых

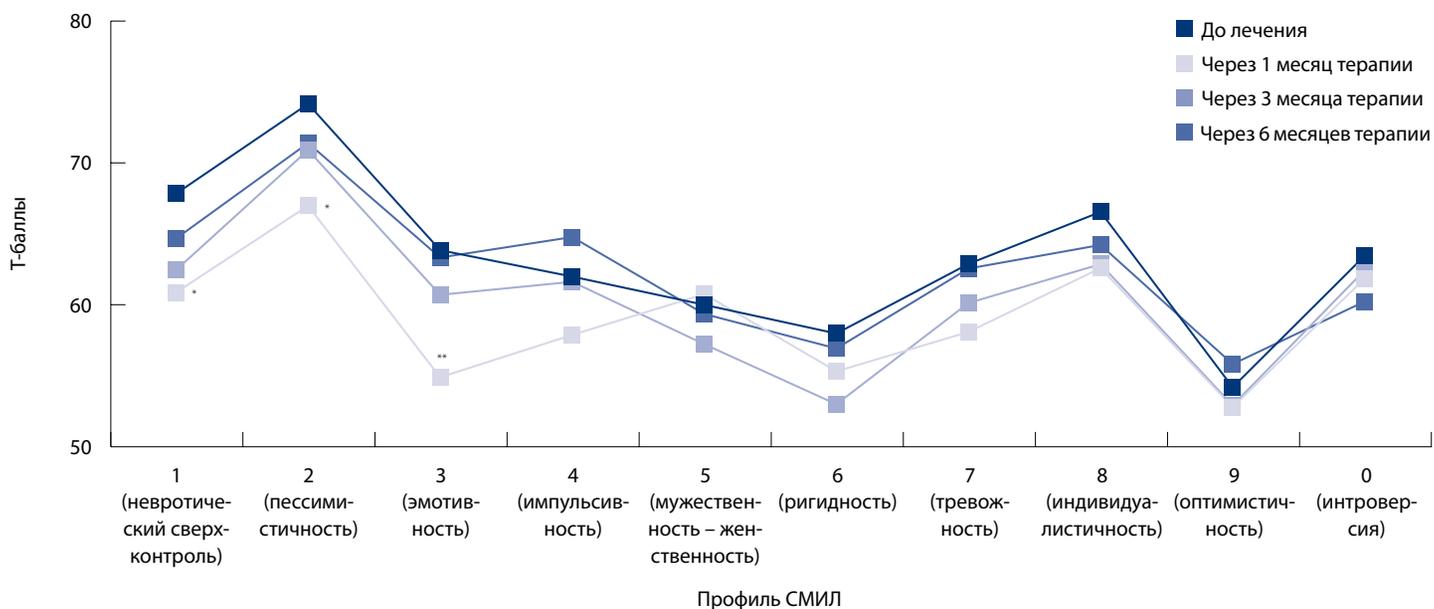


Рис. 2. Динамика профиля СММИЛ пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона на фоне терапии прамипексомом; данные представлены в виде средних значений, различия достигли уровня статистической значимости при сравнении с исходным уровнем: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ (критерий Уилкоксона)

**Таблица 2.** Корреляции между базисными шкалами СМИЛ и выраженностью двигательных нарушений по шкале UPDRS, аффективных нарушений

Базисные шкалы СМИЛ	Общий балл UPDRS	Раздел III UPDRS (двигательные нарушения)	Тремор покоя	Ригидность	Гипокинезия	MADRS	HARS
1 (невротический сверхконтроль)	0,44	0,38	0,33	–	0,41	0,28	0,35
2 (пессимистичность)	0,41	0,36	–	–	0,38	0,34	0,38
3 (эмотивность)	0,31	0,25	0,34	–	–	0,34	0,36
4 (импульсивность)	–	–	–	–	–	–	–
5 (мужественность – женственность)	–	–	–	–	–	–	–
6 (ригидность)	0,38	0,38	–	0,36	0,35	0,41	0,48
7 (тревожность)	0,44	0,37	–	0,24	0,38	0,36	0,41
8 (индивидуалистичность)	0,47	0,44	0,31	0,30	0,45	0,31	0,43
9 (оптимистичность)	0,28	0,37	–	0,26	0,40	–	–
0 (интроверсия)	0,26	–	–	–	0,25	0,39	0,42

Применялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена ($p < 0,05$)

может говорить об уменьшении внутренней напряженности и душевного дискомфорта.

Из динамики базисных шкал личностного профиля СМИЛ видно, что снижение выраженности невротической триады через 1 месяц терапии пра-мипексолом было временным. В дальнейшем наблюдается постепенный дрейф профиля в сторону исходных параметров, несмотря на клиническую эффективность проводимого лечения в отношении двигательных, аффективных расстройств и качества жизни. Эти данные говорят о стабильности сенситивно-тревожной акцентуации личности и наличии «негативного фильтра» в восприятии улучшения.

Согласно данным табл. 2, коэффициент корреляции между выраженностью двигательных нарушений по разделу III UPDRS и базисными шкалами СМИЛ невротической триады составил: $r = 0,38$ для шкалы 1 (невротический сверхконтроль), $r = 0,36$ для шкалы 2 (пессимистичность), $r = 0,25$ для шкалы 3 (эмотивность). Отмечено также наличие корреляции со шкалами 7 (тревожность) – $r = 0,37$ – и 8 (индивидуалистичность) – $r = 0,44$. Среди двигательных расстройств выраженность тремора покоя в большей степени коррелировала со шкалами 1 (невротический сверхконтроль) ($r = 0,33$) и 3 (эмотивность) ($r = 0,34$). Наиболее сильные корреляционные связи наблюдались между выраженностью гипокинезии и шкалами 1 (невротический сверхконтроль) ($r = 0,41$), 2 (пессимистичность) ($r = 0,38$), 7 (тревожность) ($r = 0,38$), 8 (индивидуалистичность) ($r = 0,45$).

В итоге более информативным оказался интегративный суммарный балл по шкале UPDRS,

который демонстрировал более сильную корреляционную связь с базисными шкалами СМИЛ; среди них следует выделить шкалы 1 (невротический сверхконтроль) ($r = 0,44$), 2 (пессимистичность) ($r = 0,41$), 7 (тревожность) ($r = 0,44$) и 8 (индивидуалистичность) ($r = 0,47$).

Шкала депрессии MADRS ожидаемо коррелировала со шкалами невротической триады, особенно со шкалами 2 (пессимистичность) ($r = 0,34$) и 3 (эмотивность) ($r = 0,34$), также наблюдались корреляции со шкалами 7 (тревожность) ($r = 0,36$) и 0 (интроверсия) ($r = 0,39$). Шкала тревоги Гамильтона коррелировала со шкалами 7 (тревожность) ($r = 0,41$), 6 (ригидность) ($r = 0,48$), 8 (индивидуалистичность) ($r = 0,43$) и 0 (интроверсия) ($r = 0,42$).

Заключение

Основные патопсихологические особенности пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона характеризовались аффективными нарушениями депрессивного круга. Для структуры личности были типичны дистимические, тревожные, ригидные и возбудимые черты со склонностью к ипохондрии, что на фоне выраженного конфликта мотивационных тенденций, фрустрации, высокого уровня потребностей в самореализации и признании вследствие хронического заболевания, проявляющегося двигательными нарушениями, запускало депрессивный способ реагирования.

Личностный профиль пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона зависел не только от выраженности двигательных



нарушений, но и степени аффективных расстройств, а также внутренних представлений, в том числе в рамках внутренней картины болезни. Это определяет актуальность применения наряду с фармакотерапией, направленной на уменьшение двигательных расстройств, методов

психотерапевтической коррекции в комплексе реабилитационных мероприятий пациентов с болезнью Паркинсона, особенно на ранних стадиях заболевания. Полученные результаты необходимо учитывать при планировании тактики терапии пациентов, страдающих болезнью Паркинсона. ☞

Литература

1. Катунина ЕА, Бездольный ЮН. Эпидемиология болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(12):81–8.
2. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006;5(6):525–35. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70471-9.
3. Surmeier DJ, Sulzer D. The pathology roadmap in Parkinson disease. *Prion.* 2013;7(1):85–91. doi: 10.4161/pri.23582.
4. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(2):79–84. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.08.007.
5. Богданов РР, Мананникова ЕИ, Котов СВ, Богданов АР. Особенности немоторных проявлений на ранних стадиях болезни Паркинсона. *Доктор.ру.* 2013;5(83):24–8.
6. Martínez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR; NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(3):399–406. doi: 10.1002/mds.23462.
7. Богданов РР, Борисова СЮ, Котов СВ. Когнитивные и аффективные расстройства на ранних стадиях болезни Паркинсона. *Альманах клинической медицины.* 2015;39:90–6.
8. Yamanishi T, Tachibana H, Oguru M, Matsui K, Toda K, Okuda B, Oka N. Anxiety and depression in patients with Parkinson's disease. *Intern Med.* 2013;52(5):539–45. doi: http://doi.org/10.2169/internalmedicine.52.8617.
9. Martínez-Martin P, Damián J. Parkinson disease: Depression and anxiety in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2010;6(5):243–5. doi: 10.1038/nrneuro.2010.49.
10. Федорова НВ, Никитина АВ. Депрессия, апатия и ангедония при болезни Паркинсона: механизмы развития немоторных проявлений и подходы к коррекции. *Нервные болезни.* 2012;(3):22–8.
11. Blonder LX, Slevin JT. Emotional dysfunction in Parkinson's disease. *Behav Neurol.* 2011;24(3):201–17. doi: 10.3233/BEN-2011-0329.
12. Frisina PG, Borod JC, Foldi NS, Tenenbaum HR. Depression in Parkinson's disease: health risks, etiology, and treatment options. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008;4(1):81–91.
13. Lieberman A. Depression in Parkinson's disease – a review. *Acta Neurol Scand.* 2006;113(1):1–8. doi: 10.1111/j.1600-0404.2006.00536.x.
14. Левин ОС. Диагностика и лечение депрессии при болезни Паркинсона. *Нервные болезни.* 2006;(2):2–8.
15. Нодель МР, Яхно НН. Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2009;(2):3–8.
16. Сайко ДЮ. Патопсихологические особенности и органические психические расстройства при болезни Паркинсона. *Международный медицинский журнал.* 2012;(3):5–9.
17. McKinlay A, Grace RC, Dalrymple-Alford JC, Anderson T, Fink J, Roger D. A profile of neuropsychiatric problems and their relationship to quality of life for Parkinson's disease patients without dementia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14(1):37–42. doi: 10.1016/j.parkreldis.2007.05.009.
18. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Richard IH, Starkstein SE, Martínez-Martin P. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: a validation study of the Hamilton anxiety rating scale, the Beck anxiety inventory, and the hospital anxiety and depression scale. *Mov Disord.* 2011;26(3):407–15. doi: 10.1002/mds.23184.
19. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959;32(1):50–5. doi: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x
20. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979;134:382–9. doi: 10.1192/bjpr.134.4.382.
21. Собчик ЛН. СМЛЛ. Стандартизированный многофакторный метод исследования личности. СПб.: Речь; 2006. 224 с.

References

1. Katunina EA, Bezdol'nyy YuN. Epidemiologiya bolezni Parkinsona [Epidemiology of Parkinson's disease]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2013;113(12):81–8 (in Russian).
2. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006;5(6):525–35. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70471-9.
3. Surmeier DJ, Sulzer D. The pathology roadmap in Parkinson disease. *Prion.* 2013;7(1):85–91. doi: 10.4161/pri.23582.
4. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(2):79–84. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.08.007.
5. Bogdanov RR, Manannikova EI, Kotov SV, Bogdanov AR. Osobennosti nemotornykh proyavleniy na rannikh stadiyakh bolezni Parkinsona [Specifics of non-motor symptoms at early stages of Parkinson's disease]. *Doctor.ru.* 2013;5(83):24–8 (in Russian).
6. Martínez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR; NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(3):399–406. doi: 10.1002/mds.23462.
7. Bogdanov RR, Borisova SYu, Kotov SV. Kognitivnye i affektivnye rasstroystva na rannikh stadiyakh bolezni Parkinsona [Cognitive and affective disorders at early stages of Parkinson's disease]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2015;39:90–6 (in Russian).
8. Yamanishi T, Tachibana H, Oguru M, Matsui K, Toda K, Okuda B, Oka N. Anxiety and depression in patients with Parkinson's disease. *Intern Med.* 2013;52(5):539–45. doi: http://doi.org/10.2169/internalmedicine.52.8617.
9. Martínez-Martin P, Damián J. Parkinson disease: Depression and anxiety in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2010;6(5):243–5. doi: 10.1038/nrneuro.2010.49.
10. Fedorova NV, Nikitina AV. Depressiya, apatiya i angedoniya pri bolezni Parkinsona: mekhanizmy razvitiya nemotornykh proyavleniy i podkhody k korrektsii [Depression, apathy and anhedonia in Parkinson's disease: mechanisms of non-motor symptoms and treatment strategies]. *Nervnye bolezni.* 2012;(3):22–8 (in Russian).
11. Blonder LX, Slevin JT. Emotional dysfunction in Parkinson's disease. *Behav Neurol.* 2011;24(3):201–17. doi: 10.3233/BEN-2011-0329.



12. Frisina PG, Borod JC, Foldi NS, Tenenbaum HR. Depression in Parkinson's disease: health risks, etiology, and treatment options. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008;4(1):81–91.
13. Lieberman A. Depression in Parkinson's disease – a review. *Acta Neurol Scand.* 2006;113(1):1–8. doi: 10.1111/j.1600-0404.2006.00536.x.
14. Levin OS. Diagnostika i lechenie depressii pri bolezni Parkinsona [Diagnostics and treatment of depression in Parkinson's disease]. *Nervnye bolezni.* 2006;(2):2–8 (in Russian).
15. Nodel' MR, Yakhno NN. Nervno-psikhicheskie narusheniya pri bolezni Parkinsona [Neuropsychiatric disorders in Parkinson's disease]. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2009;(2):3–8 (in Russian).
16. Sayko DYU. Patopsikhologicheskie osobennosti i organicheskie psikhicheskie rasstroystva pri bolezni Parkinsona [Pathopsychological characteristics and organic mental disorders in Parkinson's disease]. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal.* 2012;(3):5–9 (in Russian).
17. McKinlay A, Grace RC, Dalrymple-Alford JC, Anderson T, Fink J, Roger D. A profile of neuropsychiatric problems and their relationship to quality of life for Parkinson's disease patients without dementia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14(1):37–42. doi: 10.1016/j.parkrelid.2007.05.009.
18. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Richard IH, Starkstein SE, Martinez-Martin P. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: a validation study of the Hamilton anxiety rating scale, the Beck anxiety inventory, and the hospital anxiety and depression scale. *Mov Disord.* 2011;26(3):407–15. doi: 10.1002/mds.23184.
19. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959;32(1):50–5. doi: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x
20. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979;134:382–9. doi: 10.1192/bjp.134.4.382.
21. Sobchik LN. SMIL. Standartizirovanny mnogofaktornyy metod issledovaniya lichnosti [SMIL: a standardized multifactor personality inventory]. Saint Petersburg: Rech'; 2006. 224 p. (in Russian).

The personality profile of patients with early manifestations of Parkinson's disease

Bogdanov R.R.¹ • Borisova S.Yu.¹ • Kotov S.V.¹ • Zavarzina O.O.²

Background: Mental disorders that sometimes may precede motor dysfunction have an important value in Parkinson's disease, especially at its earlier stages. Personality characteristics of patients with Parkinson's disease have not been studied enough and require a detailed assessment, because it is a major factor contributing to treatment efficacy. **Aim:** To assess personality profiles of patients with early stages of Parkinson's disease and an impact of a dopamine receptor agonist on the personality profile. **Materials and methods:** We assessed 33 treatment-naïve patients with early symptoms of Parkinson's disease (Hoehn-Yahr stage I and II). The following scales were used before treatment and at 1, 3 and 6 months of treatment with pramipexol: for motor disorders (UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale), depressive disorders (MADRS, Montgomery Asberg Depression Rating Scale) and anxiety disorders (HARS, Hamilton Anxiety Rating Scale), as well as personality profile (MMPI, Minnesota Multiphasic Personality Inventory). **Results:** The personality profile assessed by MMPI in patients with early stage Parkinson's disease was characterized by highest T scores on scales 2 (pessimism) (74 [64; 86]), 1 (neurotic excess control) (67 [63; 74]), 3 (emotional instability) (64 [56; 70]), 7 (anxiousness) (63 [52; 70]), 8 (autism) (64 [58; 74]), 0 (introversion) (63 [59; 66]). This indicates basic pathopsychological characteristics of patients with

early stages of the disease. In particular, their emotional sphere demonstrated anxiety- and depression-related affective disorders. Their personality structure was characterized by dysthymic, anxious, rigid and explosive traits, and susceptibility to hypochondriasis. With a background of a dramatic motivational conflict, frustration of high-level need in self-actualization and recognition due to a chronic disease with motor dysfunction triggered a depressive response type. Pharmacological treatment with pramipexol decreased the neurotic triad at 1 month. However, at subsequent follow-up, there was a gradual shift towards baseline parameters, in spite of a good clinical efficacy of treatment against motor disorders that indicates a stable sensitive-anxious personality accentuation. **Conclusion:** Early stages of Parkinson's disease are characterized by a sensitive-anxious personality structure that is quite stable. This should be taken into account when deciding on a treatment approach to these patients and consideration of potential psychotherapeutic support.

Key words: Parkinson's disease, non-motor symptoms, anxiety, neuropsychiatric problems, depression, dopamine agonists, pramipexol

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-329-335

Bogdanov Rinat R. – MD, PhD, Associate Professor, Professor of the Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

✉ 61/2-10 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 56 10.
E-mail: rinatbo@rambler.ru

Borisova Snezhana Yu. – Postgraduate Student, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

Kotov Sergey V. – MD, PhD, Professor; Head of Department of Neurology; Head of Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

Zavarzina Olga O. – MD, PhD, Professor; Head of Chair of Special and Clinical Psychology and Inclusive Education²

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² Russian State Social University; 4/1 Vilgelm Pika ul., Moscow, 129226, Russian Federation



Исследование эффективности лечения эссенциального тремора с использованием треморографии

Захаров Д.В.¹ • Ярыгина Ю.В.¹ • Михайлов В.А.¹ • Богачева В.А.¹ • Хубларова Л.А.¹

Актуальность. Эссенциальный тремор – одно из наиболее распространенных экстрапирамидных заболеваний, вместе с тем эффективность лечения таких пациентов остается невысокой. Клинический полиморфизм при эссенциальном треморе определяет необходимость дифференцированного подхода к лечению, которое должно проводиться с учетом объективизации параметров тремора. **Цель** – изучение эффективности лечения тремора эссенциального типа с использованием метода треморографии. **Материал и методы.** Обследованы 85 пациентов с эссенциальным тремором (средний возраст – $69,05 \pm 1,2$ года) на фоне лечения антиконвульсантами в качестве монотерапии (примидон

или топирамат) либо получавших комбинированную терапию неселективными бета-блокаторами (пропранолол), анксиолитиками (гидроксизин, этифоксин) и препаратами аминокислотной кислоты. Проведена оценка динамики функционального состояния пациентов на фоне лечения с использованием шкалы оценки тяжести тремора Fahn – Tolosa – Marin, метода треморографии. **Результаты.** Уменьшение общей оценки тремора у пациентов, получавших примидон, было выявлено для постурального тремора ($p=0,036$) и для тремора удержания стандартного груза ($p=0,001$). На фоне лечения топираматом отмечено снижение общей оценки тремора во всех проводимых пробах ($p < 0,0002$).

Показано положительное влияние неспецифической терапии (анксиолитиками) на функциональное состояние больных с эссенциальным тремором. **Заключение.** Значения амплитуды и протяженности тремора во времени выступают в качестве объективных параметров, определяющих его тяжесть. Выработаны рекомендации по лечению эссенциального тремора у пациентов старшей возрастной группы.

Ключевые слова: эссенциальный тремор, эффективность лечения, антиконвульсанты, примидон, топирамат

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-336-344

Эссенциальный тремор – генетически детерминированное заболевание с хроническим, прогрессирующим течением, распространенность которого варьирует от 0,3 до 22% [1–4]. По мере старения населения число пациентов с эссенциальным тремором неуклонно увеличивается [4].

Дрожательный гиперкинез в виде постурально-кинетического тремора рук – превалирующий симптом заболевания на всем протяжении его развития. Дрожание рук, проявляющееся в начале заболевания лишь при волнении, при

письме, особенно при спешке или наблюдении окружающих, в последующем сопровождается каждое целенаправленное движение, нарушая повседневную активность и снижая качество жизни пациентов с эссенциальным тремором.

Основным методом лечения эссенциального тремора остается медикаментозное: эпизодический или постоянный прием бета-блокаторов, антиконвульсантов и др. В случае недостаточной эффективности лекарственной терапии рекомендованы внутримышечные инъекции ботулотоксина, а при фармакорезистентном



треморе – хирургическое лечение (стереотаксическая деструкция подкорковых структур, глубокая стимуляция мозга) [5].

Антиконвульсант примидон эффективен (уровень доказательности А) [6, 7] в отношении уменьшения выраженности преимущественно постурального тремора – на 17–59% [8–12]. В ряде исследований эффект применения примидона был сопоставим с таковым пропранолола [11, 13].

Топирамат, относящийся ко второй линии терапии эссенциального тремора и эффективность которого по сравнению с плацебо подтверждена по данным метаанализа (294 пациента) [14], снижает амплитуду как постурального, так и кинетического тремора на 25–83% в зависимости от используемой оценочной шкалы [8, 15–20].

Развитие инструментальных методов регистрации тремора, в том числе наиболее применяемых в настоящее время методов акселерометрии, поверхностной электромиографии, позволяет активно проводить исследования клинических характеристик тремора с учетом параметров треморограмм. Однако только в ряде работ, посвященных изучению эффективности антитреморной терапии, применялись объективные методы регистрации постурального тремора на фоне лечения: одноосевая акселерометрия, треморометрия на основе магнитного сенсора [11, 12].

Анализ объективных параметров тремора на фоне лечения эссенциального типа позволит определить степень влияния отдельных его характеристик на функциональные нарушения у больных, связанные с тремором. Таким образом, наличие клинического полиморфизма при эссенциальном треморе определяет необходимость дальнейшего его изучения и разработки дифференцированного лечения, что, несомненно, должно проводиться с учетом объективизации параметров тремора.

Цель – изучение эффективности лечения тремора эссенциального типа с использованием метода треморографии.

Материал и методы

Исследуемая группа составила 85 человек с диагнозом эссенциального тремора, установленным в соответствии с критериями TRIG (Tremor Investigation Group Criteria – Критерии группы исследования тремора) [21]. Все участники исследования подписывали информированное согласие. Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом при ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт

Захаров Денис

Валерьевич – канд. мед. наук, врач-невролог, заведующий отделением реабилитации больных с психосоматическими нарушениями¹
 ✉ 192019,
 г. Санкт-Петербург,
 ул. Бехтерева, 3,
 Российская Федерация.
 Тел.: +7 (812) 670 02 36.
 E-mail: zaharov_dv@mail.ru

Ярыгина Юлия

Владимировна – врач-невролог, аспирант¹

Михайлов Владимир

Алексеевич – д-р мед. наук, гл. науч. сотр., заместитель директора, научный руководитель отделения реабилитации больных с психосоматическими нарушениями¹

Богачева Вероника

Андреевна – врач-невролог, аспирант¹

Хубларова Ливия

Артуровна – врач-невролог отделения реабилитации больных с психосоматическими нарушениями¹

им. В.М. Бехтерева» (протокол № 5 от 14 мая 2015 г.).

Средний возраст пациентов на момент исследования составил $69,05 \pm 1,2$ года, при этом длительность заболевания была не менее 5 лет (в среднем $19,88 \pm 2,39$ года). Дрожательный гиперкинез, а именно постуральный тремор рук в сочетании с кинетическим тремором различной степени выраженности, был преобладающим симптомом эссенциального тремора у всех пациентов.

Обследование включало неврологический осмотр, для оценки выраженности дрожательного гиперкинеза мы пользовались врачебной шкалой оценки тяжести тремора Fahn – Tolosa – Marin (FTM) [22], которая была валидизирована для эссенциального тремора [23] и является наиболее распространенной шкалой оценки тяжести тремора данного типа в зарубежных и отечественных исследованиях. Шкала FTM состоит из трех частей: в части А врачом-исследователем проводится оценка выявленного тремора покоя, постурального и кинетического в различных областях тела в баллах от 0 до 4 (например, «1 балл» равняется амплитуде менее 0,5 см, а «4 балла» – более 2 см). Часть В характеризует степень функциональных нарушений пациентов с эссенциальным тремором (письмо, рисование спиралей, переливание жидкости из стаканов), а в части С врач отражает имеющиеся изменения в повседневной активности (прием пищи, питье, работа и др.). Максимальная оценка по шкале FTM составляет 144 балла.

Таким образом, данная шкала позволяет составить общее представление о пациенте и степени его инвалидизации, связанной с тремором. Однако оценочные шкалы носят субъективный характер и зависят от опыта исследователя. Кроме того, шкала FTM не может объективно оценивать грубый тремор, то есть с амплитудой более 2 см. Выявленные особенности определяют необходимость применения инструментальных методов регистрации тремора. В нашей работе применялся метод треморографии с возможностью анализа частоты (Гц), амплитуды (mG^*), протяженности тремора во времени (%), а также общей оценки тремора, учитывающей значения первых трех параметров. Исследование тремора проводилось в трех последовательных пробах: измерение постурального, тремора удержания

¹ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева»; 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3, Российская Федерация

* Мера амплитуды является результатом преобразования общего перемещения на основании алгоритма математической обработки первичных данных в акселерометрических приборах, что позволяет устранить нетреморные сигналы (1 G ($9,8\text{ м/с}^2$) ускорение силы тяжести).

**Таблица 1.** Основные клинико-демографические характеристики пациентов в зависимости от вида терапии

Показатель	Монотерапия примидоном (n = 14)	Монотерапия топираматом (n = 18)	Комбинированная терапия* (n = 10)
Пол (женщины/мужчины), абс.	10/4	13/5	7/3
Возраст на момент осмотра, годы [†]	72,1 ± 1,08	68,14 ± 1,73	67,14 ± 3,31
Длительность заболевания, годы [†]	20,33 ± 2,68	19,57 ± 1,91	19,29 ± 3,0
Заболевания сердечно- сосудистой системы, абс. (%)	10 (71,43)	12 (66,67)	8 (80)
Заболевания мочевыделительной системы, абс. (%)	6 (42,86)	2 (11,11)	4 (40)
Сахарный диабет, абс. (%)	5 (35,71)	4 (22,22)	3 (30)

* Неселективные бета-блокаторы (пропранолол), анксиолитики (гидроксизин, этифоксин), препараты аминифенилмасляной кислоты

[†] Данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$)

стандартного груза 135 граммов, кинетического (до и после подбора антитреморной терапии при достижении положительного терапевтического эффекта). Дозировки и комбинации препаратов подбирались индивидуально с учетом сопутствующих заболеваний, лекарственной переносимости и достигнутого терапевтического ответа.

Для количественных данных подсчитывались среднее арифметическое значение и стандартная ошибка среднего ($M \pm m$), для качественных – абсолютные и относительные (%) значения. Анализ динамики количественных параметров проводился с помощью сравнения показателей до и после лечения с использованием непараметрического критерия Уилкоксона для зависимых выборок. Показатели по шкале FTM сравнивали между собой с помощью U-критерия Манна – Уитни для независимых выборок. Результаты считались статистически значимыми при уровне значимости не менее 95% ($p < 0,05$).

Учитывая широкий диапазон треморометрических параметров, для наибольшей визуализации динамики выявленных характеристик тремора на фоне лечения полученные результаты также представлены с указанием среднего улучшения в процентах по двум треморографическим параметрам: амплитуде и протяженности тремора во времени, полученным в трех анализируемых пробах.

Результаты и обсуждение

После периода подбора и титрации дозы препаратов, рекомендованных при лечении эссенциального тремора [6, 7, 24], пациенты были разделены на подгруппы по принципу принимаемой терапии. В 1-ю подгруппу вошли 14 пациентов, получавших примидон в монотерапии в средней дозе 250–375 мг/сут. Вторая подгруппа составила 18 пациентов, принимавших топирамат в качестве монотерапии в средней дозе 75–100 мг/сут со стойким положительным эффектом. Третья подгруппа (n = 10) включала пациентов, которые получали комбинированное лечение: неселективные бета-блокаторы (пропранолол), анксиолитики (гидроксизин, этифоксин), препараты аминифенилмасляной кислоты. Пропранолол в средней дозе 40 мг/сут получали только 2 пациента, в связи с этим мы не сочли целесообразным выделять принимающих бета-блокаторы в качестве монотерапии в отдельную подгруппу. Основные клинико-демографические характеристики пациентов из разных подгрупп представлены в табл. 1.

В подгруппах пациентов, получавших примидон и топирамат, не было выявлено статистически значимых различий в выраженности тремора рук по шкале FTM ($p > 0,2$) (рис. 1), при этом тяжесть имеющихся функциональных нарушений (части В и С) соответствовала умеренной степени ограничения повседневной активности. Между тем подгруппа пациентов, получавших комбинированную терапию, отличалась меньшей выраженностью постурального тремора ($U = 14$, $p = 0,044$), а также менее выраженными функциональными нарушениями ($U = 11$, $p = 0,028$) по сравнению с 1-й и 2-й подгруппами (см. рис. 1).

Анализ объективных параметров тремора до и после лечения не показал значимых изменений частотных характеристик в исследуемых подгруппах ($p > 0,05$) (табл. 2). Достоверное уменьшение амплитуды и общей оценки тремора у пациентов 1-й подгруппы, получавших примидон, было выявлено как для постурального тремора ($p = 0,039$ и $p = 0,036$ соответственно), так и для тремора удержания стандартного груза ($p = 0,001$). Следует отметить, что в данной подгруппе улучшение параметров постурального тремора наблюдалось у 78,6% (11 из 14) пациентов в среднем на $38,7 \pm 5,76\%$, а кинетического – у 57,1% (8 из 14) пациентов в среднем только на $28 \pm 8,09\%$ (рис. 2). Статистически значимое улучшение показателей кинетического тремора на фоне лечения примидоном отмечено в левой (недоминантной) руке ($W = 4$, $p = 0,028$). Данная

**Таблица 2.** Объективные параметры тремора в зависимости от вида терапии до и после лечения

Показатель	Монотерапия примидоном (n = 14)			Монотерапия топираматом (n = 18)			Комбинированная терапия* (n = 10)		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
Постуральный тремор									
частота, Гц	5,41 ± 0,38	5,27 ± 0,36	0,075	5,59 ± 0,34	5,23 ± 0,37	0,118	5,96 ± 0,51	6,39 ± 0,26	0,6
амплитуда, mG	367,39 ± 73,28	274,22 ± 69,93	0,039 [†]	269 ± 77,11	131,18 ± 38,84	0,0002 [†]	85,86 ± 27,06	43,21 ± 11,91	0,041 [†]
протяженность тремора во времени, %	82,39 ± 7,61	77,56 ± 7,69	0,382	75,18 ± 6,13	63,21 ± 7,61	0,271	67,36 ± 8,21	59,29 ± 10,1	0,362
общая оценка, баллы	185,28 ± 36,94	141,61 ± 38,95	0,036 [†]	153,86 ± 42,74	69,64 ± 20,08	0,0001 [†]	45,57 ± 15,2	21,21 ± 6,78	0,035 [†]
Тремор при удержании стандартного груза									
частота, Гц	5,42 ± 0,21	5,1 ± 0,37	0,306	5,92 ± 0,15	5,65 ± 0,26	0,139	5,83 ± 0,52	6,4 ± 0,29	0,47
амплитуда, mG	341,28 ± 79,57	192,17 ± 46,69	0,001 [†]	239,71 ± 66,84	88,21 ± 23,07	0,00004 [†]	102,07 ± 27,46	54 ± 22,03	0,026 [†]
протяженность тремора во времени, %	84,83 ± 6,43	81,44 ± 6,81	0,054	80,86 ± 5,02	72,86 ± 5,54	0,085	74,14 ± 9,75	65,86 ± 8,03	0,31
общая оценка, баллы	173,11 ± 41,6	96,39 ± 25,64	0,001 [†]	124,4 ± 34,67	44,61 ± 12,54	0,0002 [†]	52,93 ± 14,78	25,14 ± 9,84	0,026 [†]
Кинетический тремор									
частота, Гц	5,69 ± 0,19	5,33 ± 0,36	0,371	6 ± 0,27	5,58 ± 0,34	0,052	5,31 ± 0,67	4 ± 0,85	0,31
амплитуда, mG	265,44 ± 52,08	275,5 ± 58,47	0,231	246 ± 45,33	167,36 ± 31,81	0,0001 [†]	123,21 ± 36,52	48,71 ± 17,97	0,033 [†]
протяженность тремора во времени, %	68,06 ± 7,02	68,22 ± 7,96	0,492	64,75 ± 6,05	60,46 ± 5,64	0,191	47,64 ± 8,61	30,36 ± 9,4	0,041 [†]
общая оценка, баллы	111,11 ± 26,94	126,17 ± 29,19	0,91	120,29 ± 24,1	72,25 ± 15,1	0,0001 [†]	54,57 ± 21,52	21 ± 9,04	0,023 [†]

Данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего (M ± m)

*Неселективные бета-блокаторы (пропранолол), анксиолитики (гидроксизин, этифоксин), препараты аминифенилмасляной кислоты

[†]Результаты достигли уровня статистической значимости (p < 0,05)

закономерность, по нашему мнению, может быть связана с функциональной асимметрией мозга, влияние которой на выраженность дрожательного гиперкинеза при различных вегетативных дисфункциях ранее уже подчеркивалось другими авторами [25].

На фоне лечения топираматом статистически значимые уменьшения амплитуды и общей оценки тремора получены во всех проводимых пробах (p < 0,0002). При этом улучшение параметров постурального тремора наблюдалось у 77,8% (14 из 18) пациентов в среднем на 50,5 ± 6,4%, а кинетического – у 94,4% (17 из 18) пациентов в среднем на 38 ± 5,9% (см. рис. 2). Вместе с тем улучшение характеристик кинетического тремора было статистически значимым как в доминантной

(правой) (W = 1, p = 0,001), так и недоминантной (левой) руке (W = 9, p = 0,011).

Уменьшение протяженности тремора во времени в пробе удержания стандартного груза регистрировали у 57,1% (8 из 14) пациентов 1-й подгруппы и у 50% (9 из 18) 2-й подгруппы (на 18,9 и 31,97% соответственно) (см. рис. 2). Выявленная динамика данного показателя, на наш взгляд, наряду со снижением амплитуды тремора обуславливает положительный клинический эффект в виде улучшения функциональных возможностей пациентов с эссенциальным тремором, облегчения приема пищи, удержания предметов в руке (стакана воды, телефонной трубки при разговоре и др.).

Уменьшение кинетического тремора в нашем исследовании было менее выражено по

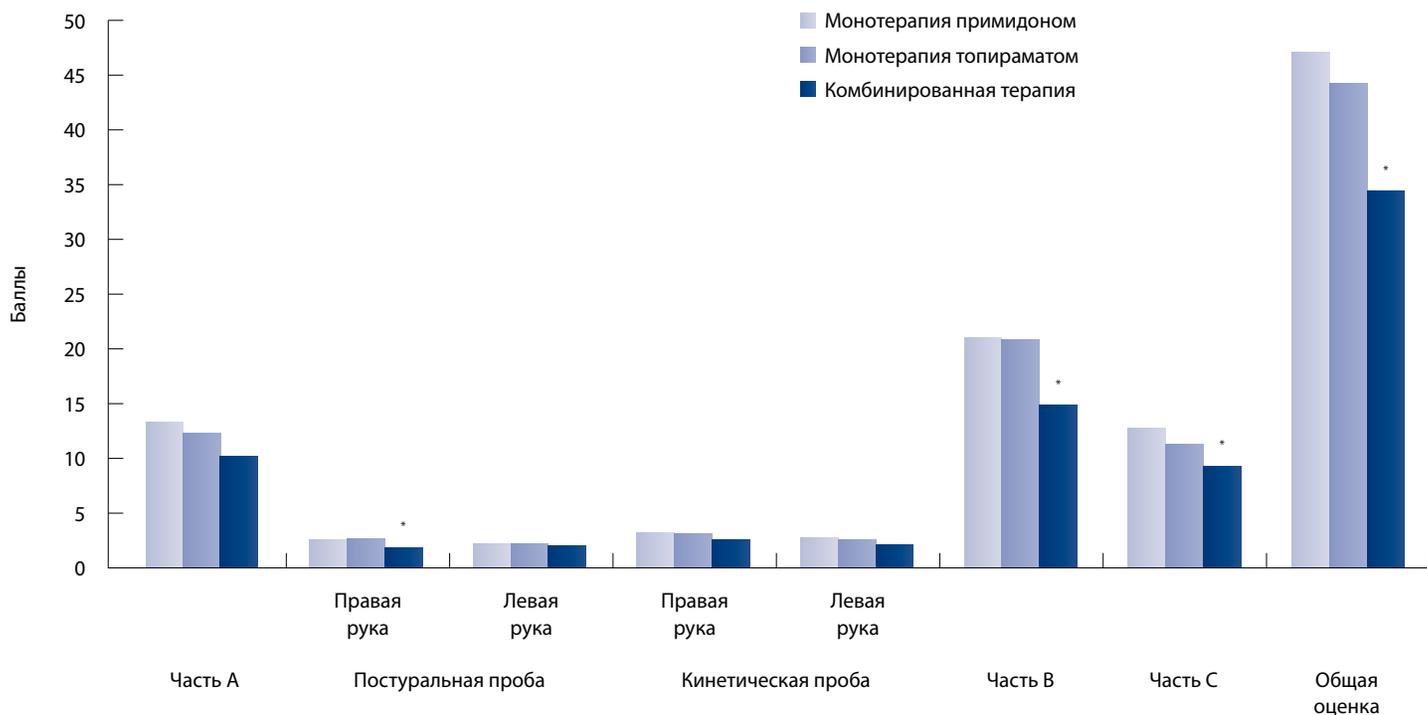


Рис. 1. Выраженность тремора, оцененная по врачебной шкале тяжести тремора Fahn – Tolosa – Marin, у пациентов в зависимости от вида терапии; * различия достигли уровня статистической значимости ($p < 0,05$)

сравнению с другими видами тремора в результате лечения как примидоном, так и топираматом. Меньшая динамика данного вида тремора на фоне более отчетливого снижения постурального тремора объясняет сохранение жалоб пациентов на дрожание рук при целенаправленных движениях даже при улучшении их функциональных возможностей.

Антиконвульсанты – и примидон, и топирамат – в средних рекомендованных дозах показали свое антитреморное действие в отношении всех видов тремора при эссенциальном типе. Следует отметить, что применяемые дозировки антиконвульсантов находились на уровне средних терапевтических. Так, средняя доза примидона составляла 250–375 мг/сут, вместе с тем, по данным литературы, возможно назначение до 750–1000 мг/сут [9–11]. Однако не была обнаружена четкая взаимосвязь между дозой и эффективностью при длительном приеме примидона [26]. Средняя дозировка топирамата составила 75–100 мг/сут при максимально переносимой его дозе 400 мг [20]. В настоящем исследовании антиконвульсанты назначались для длительного приема в дозировках, при которых достигался видимый терапевтический эффект при хорошей переносимости. В ряде случаев увеличение

дозировки существенно ограничивалось побочными эффектами, риск развития которых возрастает у людей старшей возрастной группы [24], при этом происходило закономерное снижение эффективности терапии.

Значимое снижение амплитуды ($p < 0,041$) было выявлено для всех видов тремора у пациентов 3-й подгруппы, получавших комбинированную терапию (см. табл. 2). Улучшение постурального тремора отмечено у 70% (7 из 10) больных (в среднем на $54,26 \pm 7,66\%$) и кинетического – у 60% (6 из 10) пациентов (в среднем на $79,74 \pm 7,56\%$) (см. рис. 2). В этой подгруппе было также получено достоверное изменение протяженности тремора во времени ($p = 0,041$).

Применение бета-блокаторов, которые относятся к терапии первой линии при эссенциальном треморе, в монотерапии у данной группы пациентов было ограничено сопутствующими заболеваниями, а также плохой переносимостью высоких доз (артериальная гипотензия, брадикардия и др.). Вероятно, это связано с преобладанием в нашем исследовании людей старшей возрастной группы (средний возраст – $69,05 \pm 1,2$ года).

По нашим данным, в 22,35% случаев (у 19 пациентов) положительный антитреморный эффект

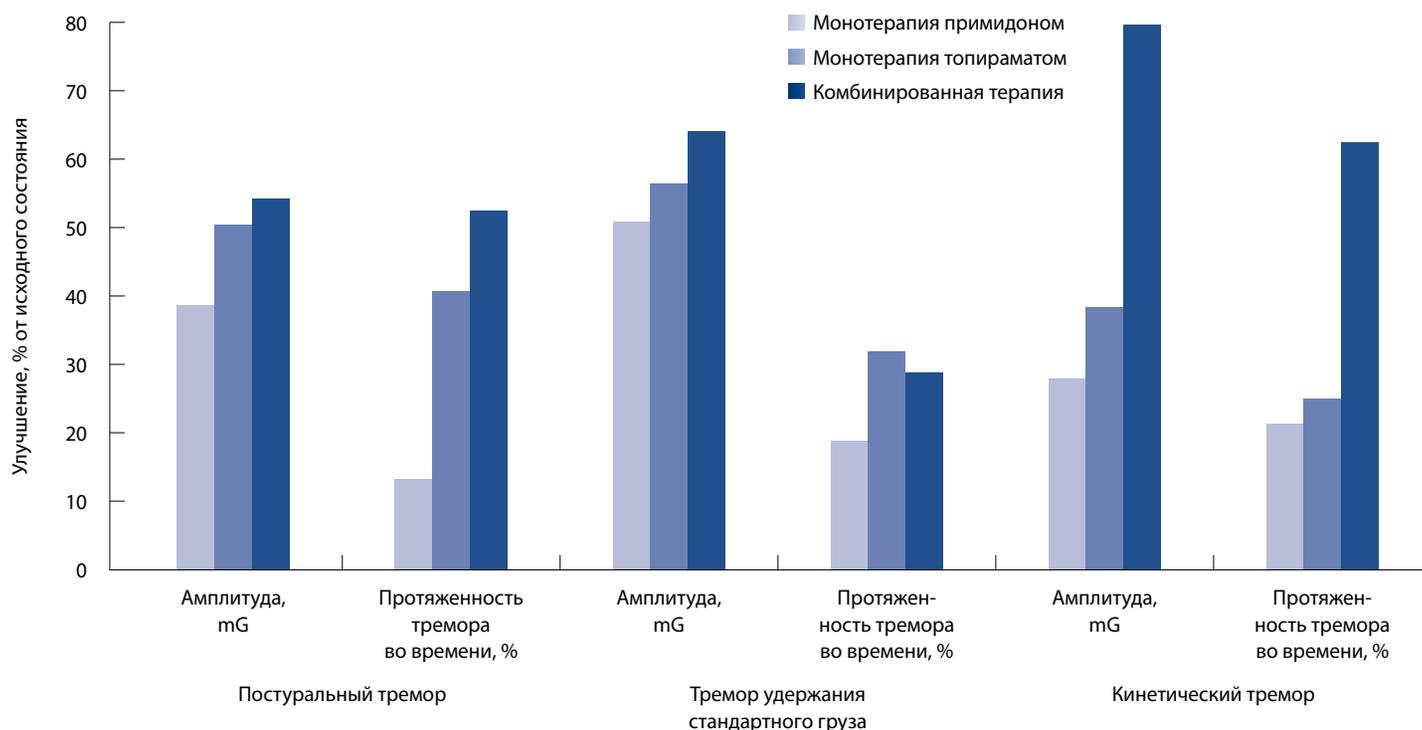


Рис. 2. Динамика объективных характеристик тремора до и после лечения у пациентов в зависимости от вида терапии (указаны средние значения улучшения в % от исходного состояния)

в виде субъективного снижения тремора при целенаправленных движениях на фоне начальной титрации дозы антиконвульсантов сопровождался выраженными побочными явлениями. При этом их степень варьировалась от тяжелой (у 12 пациентов), когда препарат отменяли в течение 2–5 дней (сонливость, головокружение, головная боль, атаксия, артериальная гипотензия, колебания уровня сахара в крови), до легкой, позволяющей прием антиконвульсанта в течение 2–4 недель с некоторым положительным эффектом. Однако пациенты принимали решение об отмене препарата для дальнейшего применения в связи с усилениями жалоб на снижение памяти, рассеянность внимания, ощущения «тяжелой», «не своей» головы.

Высокий процент улучшения тремора в подгруппе, получавшей неспецифическое лечение, как нам представляется, может быть объяснен несколькими факторами. Во-первых, пациенты данной подгруппы характеризовались менее выраженными функциональными нарушениями, связанными с тремором. Во-вторых, уменьшение тремора на фоне лечения препаратами, нормализующими аффективную сферу, подчеркивает влияние на выраженность дрожательного гиперкинеза психологических и личностных

особенностей данных пациентов, описанных в наших работах ранее [27].

Стойкий положительный эффект в виде снижения объективных параметров тремора и улучшения функциональных возможностей пациентов был достигнут только в 49,4% случаев (у 42 пациентов) в исследуемой группе. У 24 (28,2%) пациентов не был достигнут клинический, а также субъективно значимый для пациента антитреморный эффект на фоне приема препаратов, рекомендованных для лечения эссенциального тремора, что обусловлено имеющимися сопутствующими заболеваниями, а также невозможностью применения адекватных доз препаратов (выраженные побочные явления, возраст).

Достаточно высокий показатель неэффективности терапии эссенциального тремора, по данным литературы, от 30 до 60% [28–31], признается большинством исследователей в данной области и остается предметом продолжающейся дискуссии. На наш взгляд, к основным факторам, влияющим на формирование терапевтического ответа, следует относить как неоднородность самого заболевания, значимый клинический полиморфизм дрожательного гиперкинеза, длительность заболевания, так и степень коррекции нарушений психоаффективной сферы.



Таким образом, при лечении пациентов с эссенциальным тремором, особенно в старшей возрастной группе, необходимы тщательный сбор анамнеза, уточнение сопутствующих заболеваний (в первую очередь сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем) и степени их компенсации, по показаниям назначение консультаций узких специалистов (с целью оптимизации фармакотерапии и профилактики полипрагмазии), своевременное выявление и коррекция нарушений аффективной сферы (активное привлечение медицинских психологов, психотерапевтов). В ходе неврологического осмотра, дополненного инструментальными методами оценки тремора, врач-невролог определяет степень имеющихся функциональных изменений, наиболее значимые нарушения повседневной активности для пациента с целью разработки индивидуального плана «симптом-ориентированной» реабилитации. Топирамат и примидон, по нашим данным, показали достаточную эффективность при возможности их длительного применения, в том числе у пациентов старшей возрастной группы, при динамическом наблюдении. Наше мнение совпадает с алгоритмом лечения больных эссенциальным тремором, предложенным С.Н. Илларишкиным, И.А. Ивановой-Смоленской [5], согласно которому при преобладании тремора рук оправдано назначение примидона и бета-блокаторов или их комбинации, при недостаточном эффекте – добавление топирамата.

Заключение

В настоящем исследовании показана динамика объективных треморографических характери-

стик тремора до и после лечения эссенциального тремора. При этом на фоне терапии топираматом были получены статистически значимые улучшения постурального, кинетического и тремора удержания стандартного груза. В свою очередь, примидон достоверно улучшал показатели только постурального и тремора удержания стандартного груза.

Анализ полученных нами параметров тремора позволяет выделить не только амплитуду тремора в качестве определяющего фактора его тяжести, но и протяженность тремора во времени. Последний в сочетании с амплитудой тремора может служить критерием эффективности лечения.

Пациенты с эссенциальным тремором старшей возрастной группы имеют высокую вероятность неэффективной терапии в связи с сопутствующими заболеваниями, более высоким риском развития побочных эффектов при достижении терапевтических доз антиконвульсантов, ограничивающих их длительный прием. Именно поэтому при лечении данной категории больных рекомендованы более медленная титрация дозы препаратов и применение минимальных эффективных доз. При неэффективной терапии или плохой переносимости антиконвульсантов мы рекомендуем дополнительное назначение препаратов, обладающих анксиолитическим, седативным свойствами.

Подбор терапии при эссенциальном треморе должен осуществляться с учетом как клинических особенностей дрожательного гиперкинеза, возраста пациентов, так и состояния аффективной сферы. ©

Литература

1. Иванова-Смоленская ИА. Дрожательные гиперкинезы. В: Шток ВН, Иванова-Смоленская ИА, Левин ОС, ред. Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению. М.: МЕДпресс-информ; 2002. с. 264–81.
2. Louis ED, Ottman R. How familial is familial tremor? The genetic epidemiology of essential tremor. *Neurology*. 1996;46(5):1200–5.
3. Deng H, Le W, Jankovic J. Genetics of essential tremor. *Brain*. 2007;130(Pt 6):1456–64. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awm018> 1456-1464.
4. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord*. 2010;25(5):534–41. doi: 10.1002/mds.22838.
5. Иллариошкин СН, Иванова-Смоленская ИА. Дрожательные гиперкинезы: руководство для врачей. М.: Атмосфера; 2011. 360 с.
6. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey RB Jr, Ondo WG, Gronseth GS, Weiner WJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005;64(12):2008–20. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000163769.28552.CD>.
7. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB Jr, Okun MS, Sullivan KL, Weiner WJ. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011;77(19):1752–5. doi: 10.1212/WNL.0b013e318236f0fd.
8. Zesiewicz TA, Chari A, Jahan I, Miller AM, Sullivan KL. Overview of essential tremor. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010;6:401–8. doi: 10.2147/NDT.S4795.
9. Koller WC, Roysse VL. Efficacy of primidone in essential tremor. *Neurology*. 1986;36(1):121–4.
10. Sasso E, Perucca E, Fava R, Calzetti S. Primidone in the long-term treatment of essential tremor: a prospective study with computerized quantitative analysis. *Clin Neuropharmacol*. 1990;13(1):67–76.
11. Findley LJ, Cleaves L, Calzetti S. Primidone in essential tremor of the hands and head: a double blind controlled clinical study.



- J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1985;48(9): 911–5.
12. O'Suilleabhain P, Dewey RB Jr. Randomized trial comparing primidone initiation schedules for treating essential tremor. *Mov Disord.* 2002;17(2):382–6.
 13. Gorman WP, Cooper R, Pocock P, Campbell MJ. A comparison of primidone, propranolol, and placebo in essential tremor, using quantitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986;49(1):64–8.
 14. Chang KH, Wang SH, Chi CC. Efficacy and Safety of Topiramate for Essential Tremor: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(43):e1809. doi: 10.1097/MD.0000000000001809.
 15. Залялова ЗА, Латыпова ГР. Топирамат в лечении эссенциального тремора. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2008;108(11):39–42.
 16. Ondo WG, Jankovic J, Connor GS, Pahwa R, Elble R, Stacy MA, Koller WC, Schwarzman L, Wu SC, Hulihan JF; Topiramate Essential Tremor Study Investigators. Topiramate in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2006;66(5):672–7.
 17. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia.* 2000;41 Suppl 1:53–9. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb01538.x.
 18. Gálvez-Jiménez N, Hargreave M. Topiramate and essential tremor. *Ann Neurol.* 2000;47(6):837–8. doi: 10.1002/1531-8249(200006)47:6<837::AID-ANA24>3.0.CO;2-2.
 19. Connor GS. A double-blind placebo-controlled trial of topiramate treatment for essential tremor. *Neurology.* 2002;59(1):132–4.
 20. Connor GS, Edwards K, Tarsy D. Topiramate in essential tremor: findings from double-blind, placebo-controlled, crossover trials. *Clin Neuropharmacol.* 2008;31(2):97–103. doi: 10.1097/WNF.0b013e3180d09969.
 21. Findley LJ, Koller WC, editors. *Handbook of tremor disorders.* N.Y.: Marcel Dekker; 1995. 600 p.
 22. Fahn S, Tolosa E, Marin C. Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's disease and movement disorders.* Baltimore – Munich: Urban & Schwarzenberg; 1988. p. 225–34.
 23. Stacy MA, Elble RJ, Ondo WG, Wu SC, Hulihan J; TRS study group. Assessment of interrater and intrarater reliability of the Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale in essential tremor. *Mov Disord.* 2007;22(6):833–8. doi: 10.1002/mds.21412.
 24. Hedera P, Cibulčík F, Davis TL. Pharmacotherapy of essential tremor. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2013;5:43–55. doi: 10.4137/JCNSD.S6561.
 25. Прокопенко СВ, Шанина ЕГ. Диагностика состояний вегетативной дисфункции с использованием метода компьютерной пальцевой треморографии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2011;5(2):14–7.
 26. Serrano-Dueñas M. Use of primidone in low doses (250 mg/day) versus high doses (750 mg/day) in the management of essential tremor. Double-blind comparative study with one-year follow-up. *Parkinsonism Relat Disord.* 2003;10(1):29–33. doi: 10.1016/S1353-8020(03)00070-1.
 27. Шубина ЮВ, Захаров ДВ, Михайлов ВА, Богачева ВА. Психосоциальные аспекты и показатели качества жизни больных эссенциальным тремором. *Психология и педагогика в XXI веке. Очерки научного развития. Ежемесячный научный журнал.* Новосибирск. 2015;10(18):64–9.
 28. Zesiewicz TA, Ward CL, Hauser RA, Sanchez-Ramos J, Staffetti JF, Sullivan KL. A double-blind placebo-controlled trial of zonisamide (zonegran) in the treatment of essential tremor. *Mov Disord.* 2007;22(2):279–82. doi: 10.1002/mds.21282.
 29. Sasso E, Perucca E, Calzetti S. Double-blind comparison of primidone and phenobarbital in essential tremor. *Neurology.* 1988;38(5): 808–10.
 30. Findley LJ, Calzetti S. Double-blind controlled study of primidone in essential tremor: preliminary results. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982;285(6342):608.
 31. Gironell A, Kulisevsky J, Barbanj M, López-Villegas D, Hernández G, Pascual-Sedano B. A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. *Arch Neurol.* 1999;56(4):475–80. doi: 10.1001/archneur.56.4.475.

References

1. Ivanova-Smolenskaya IA. Drozhatel'nye giperkinezy [Tremors]. In: Shtok VN, Ivanova-Smolenskaya IA, Levin OS, editors. *Ekstrapiramidnye rasstroystva: rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu [Extrapyramidal disorders. Handbook of treatment and diagnostic].* Moscow: MEDpress-inform; 2002. p. 264–81 (in Russian).
2. Louis ED, Ottman R. How familial is familial tremor? The genetic epidemiology of essential tremor. *Neurology.* 1996;46(5):1200–5.
3. Deng H, Le W, Jankovic J. Genetics of essential tremor. *Brain.* 2007;130(Pt 6):1456–64. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awm018> 1456-1464.
4. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord.* 2010;25(5):534–41. doi: 10.1002/mds.22838.
5. Illarionovskiy SN, Ivanova-Smolenskaya IA. Drozhatel'nye giperkinezy: rukovodstvo dlya vrachey [Tremors: Handbook for doctors]. Moscow: Atmosfera; 2011. 360 p. (in Russian).
6. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey RB Jr, Ondo WG, Gronseth GS, Weiner WJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2005;64(12):2008–20. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000163769.28552.CD>.
7. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB Jr, Okun MS, Sullivan KL, Weiner WJ. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2011;77(19):1752–5. doi: 10.1212/WNL.0b013e318236f0fd.
8. Zesiewicz TA, Chari A, Jahan I, Miller AM, Sullivan KL. Overview of essential tremor. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2010;6:401–8. doi: 10.2147/NDT.S4795.
9. Koller WC, Roysse VL. Efficacy of primidone in essential tremor. *Neurology.* 1986;36(1):121–4.
10. Sasso E, Perucca E, Fava R, Calzetti S. Primidone in the long-term treatment of essential tremor: a prospective study with computerized quantitative analysis. *Clin Neuropharmacol.* 1990;13(1):67–76.
11. Findley LJ, Cleaves L, Calzetti S. Primidone in essential tremor of the hands and head: a double blind controlled clinical study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985;48(9):911–5.
12. O'Suilleabhain P, Dewey RB Jr. Randomized trial comparing primidone initiation schedules for treating essential tremor. *Mov Disord.* 2002;17(2):382–6.
13. Gorman WP, Cooper R, Pocock P, Campbell MJ. A comparison of primidone, propranolol, and placebo in essential tremor, using quantitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986;49(1):64–8.
14. Chang KH, Wang SH, Chi CC. Efficacy and Safety of Topiramate for Essential Tremor: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(43):e1809. doi: 10.1097/MD.0000000000001809.
15. Zalyalova ZA, Latypova GR. Topiramat v lechenii essentsial'nogo tremora [Topiramate in the treatment of essential tremor]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2008;108(11):39–42 (in Russian).
16. Ondo WG, Jankovic J, Connor GS, Pahwa R, Elble R, Stacy MA, Koller WC, Schwarzman L, Wu SC, Hulihan JF; Topiramate Essential Tremor Study Investigators. Topiramate in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2006;66(5):672–7.



- or Study Investigators. Topiramate in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2006;66(5):672–7.
17. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 1:S3–9. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb01538.x.
 18. Gálvez-Jiménez N, Hargreave M. Topiramate and essential tremor. *Ann Neurol*. 2000;47(6):837–8. doi: 10.1002/1531-8249(200006)47:6<837::AID-ANA24>3.0.CO;2-2.
 19. Connor GS. A double-blind placebo-controlled trial of topiramate treatment for essential tremor. *Neurology*. 2002;59(1):132–4.
 20. Connor GS, Edwards K, Tarsy D. Topiramate in essential tremor: findings from double-blind, placebo-controlled, crossover trials. *Clin Neuropharmacol*. 2008;31(2):97–103. doi: 10.1097/WNF.0b013e3180d09969.
 21. Findley LJ, Koller WC, editors. *Handbook of tremor disorders*. N.Y.: Marcel Dekker; 1995. 600 p.
 22. Fahn S, Tolosa E, Marin C. Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's disease and movement disorders*. Baltimore – Munich: Urban & Schwarzenberg; 1988. p. 225–34.
 23. Stacy MA, Elble RJ, Ondo WG, Wu SC, Hulihan J; TRS study group. Assessment of interrater and intrarater reliability of the Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale in essential tremor. *Mov Disord*. 2007;22(6):833–8. doi: 10.1002/mds.21412.
 24. Hedera P, Cibulčík F, Davis TL. Pharmacotherapy of essential tremor. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2013;5:43–55. doi: 10.4137/JCNSD.S6561.
 25. Prokopenko SV, Shanina EG. Diagnostika sostoyaniy vegetativnoy disfunktsii s ispol'zovaniem metoda komp'yuternoy pal'tsevoy tremorografii [Diagnostics of dysfunction of the autonomic nervous system with the use of computer finger tremorography]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii* [Annals of clinical experimental neurology]. 2011;5(2):14–7 (in Russian).
 26. Serrano-Deñás M. Use of primidone in low doses (250 mg/day) versus high doses (750 mg/day) in the management of essential tremor. Double-blind comparative study with one-year follow-up. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003;10(1):29–33. doi: 10.1016/S1353-8020(03)00070-1.
 27. Shubina YuV, Zakharov DV, Mikhaylov VA, Bogacheva VA. Psikhosotsial'nye aspekty i pokazateli kachestva zhizni bol'nykh essentsial'nym tremorom [Psychosocial aspects and quality of life indicators in patients with essential tremor]. *Psikhologiya i pedagogika v XXI veke. Ocherki nauchnogo razvitiya. Ezhemesyachnyy nauchnyy zhurnal. Novosibirsk* [Psychology and Pedagogy in the XXI century. Analytical review of scientific development. Monthly Scientific Journal. Novosibirsk]. 2015;10(18):64–9 (in Russian).
 28. Zesiewicz TA, Ward CL, Hauser RA, Sanchez-Ramos J, Staffetti JF, Sullivan KL. A double-blind placebo-controlled trial of zonisamide (zonegran) in the treatment of essential tremor. *Mov Disord*. 2007;22(2):279–82. doi: 10.1002/mds.21282.
 29. Sasso E, Perucca E, Calzetti S. Double-blind comparison of primidone and phenobarbital in essential tremor. *Neurology*. 1988;38(5):808–10.
 30. Findley LJ, Calzetti S. Double-blind controlled study of primidone in essential tremor: preliminary results. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285(6342):608.
 31. Gironell A, Kulisevsky J, Barbanj M, López-Villegas D, Hernández G, Pascual-Sedano B. A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. *Arch Neurol*. 1999;56(4):475–80. doi: 10.1001/archneur.56.4.475.

A study of efficacy of treatment for essential tremor using tremorography

Zakharov D.V.¹ • Yarygina Yu.V.¹ • Mikhaylov V.A.¹ • Bogacheva V.A.¹ • Khublarova L.A.¹

Background: Essential tremor is one of the most prevalent extrapyramidal disorders, while treatment efficacy in such patients remains low. Clinical polymorphism of essential tremor requires a differentiated treatment approach, that should be implemented with consideration of objective tremor parameters. **Aim:** To study efficacy of treatment of essential tremor based on tremorography. **Materials and methods:** We followed up 85 patients with essential tremor (mean age, 69.05 ± 1.2 years) who were treated with anticonvulsants as monotherapy (primidone or topiramate), or with combination treatment with non-selective beta-blockers (propranolol), anxiolytics (hydroxizine, etifoxine) and aminophenylbutyric acid. During the treatment, we assessed changes in functional status by Fahn-Tolosa-Marin Tremor

Severity Scale and by tremorography. **Results:** Under treatment with primidone, there was a decrease in global tremor assessment of postural tremor ($p=0.036$) and of action tremor ($p=0.001$). During treatment with topiramate, there was a decrease in global tremor assessment in all tests performed ($p<0.0002$). Non-specific treatment (anxiolytics) exerted a positive effect on the functional state of patients with essential tremor. **Conclusion:** Tremor amplitude and duration are the objective parameters that define its severity. The treatment guidelines for essential tremor in the elderly patients have been developed.

Key words: essential tremor, efficacy of treatment, anticonvulsants, primidone, topiramate

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-336-344

Zakharov Denis V. – MD, PhD, Neurologist, Head of Department of Rehabilitation of Psychosomatic Patients¹

✉ 3 Bekhtereva ul., Saint Petersburg, 192019, Russian Federation. Tel.: +7 (812) 670 02 36. E-mail: zaharov_dv@mail.ru

Yarygina Yuliya V. – MD, Neurologist, Postgraduate Student¹

Mikhaylov Vladimir A. – MD, PhD, Chief Research Fellow, Deputy Director, Chairperson of Department of Rehabilitation of Psychosomatic Patients¹

Bogacheva Veronika A. – MD, Neurologist, Postgraduate Student¹

Khublarova Liviya A. – MD, Neurologist, Department of Rehabilitation of Psychosomatic Patients¹

¹ St. Petersburg Psychoneurological Research Institute; 3 Bekhtereva ul., Saint Petersburg, 192019, Russian Federation



Структуры спинномозговой жидкости в диагностике и оценке эффективности лечения больных нейросифилисом

Шатохина С.Н.¹ • Кузнецова Н.А.²

Актуальность. В последние годы наблюдается увеличение числа скрытых и поздних форм нейросифилиса. В результате широкого применения антибиотиков произошло значительное снижение чувствительности серологических и общеклинических тестов, используемых для диагностики этого заболевания. Нередко возникают ситуации, в которых нельзя исключить или подтвердить инвазию бледной трепонемы в структуры нервной системы. Отсутствие объективных критериев диагностики нейросифилиса препятствует своевременному назначению адекватной терапии, направленной на предупреждение развития необратимых нарушений в нервной системе и гибели пациента. **Цель** – поиск новых диагностических признаков повреждения структур мозга бледной трепонемой у больных с перенесенным ранее сифилисом на основе новой технологии исследования твердофазных структур спинномозговой жидкости. **Материал и методы.** В исследовании включен 131 пациент, ранее получавший лечение по поводу разных форм сифилиса. Помимо общепринятого клинико-лабораторного обследования, включая серологическое исследование сыворотки крови различными методами, всем пациентам проведено общеклиническое и серологическое исследование спинномозговой жидкости (СМЖ). По результатам

обследования всех пациентов разделили на три группы: 1-ю группу (n=27) составили пациенты с диагнозом раннего асимптомного нейросифилиса, 2-ю (n=46) – позднего менинговазкулярного нейросифилиса, 3-ю (n=58) – без установленного диагноза нейросифилиса, но с резкоположительными/положительными серологическими показателями в сыворотке крови, отрицательными значениями серологических показателей в СМЖ, отрицательным VDRL-тестом. Использован инновационный метод краевой дегидратации биологических жидкостей. Метод входит в состав диагностической технологии «Литос-система» и позволяет изучить структуры СМЖ систем «липид – вода», «липид – белок – вода» при их переводе из жидкокристаллического состояния в твердое. Эти структуры – анизоморфоны – видны только при микроскопии в поляризованном свете. Контрольную группу составили 24 пациента неврологического и нейрохирургического стационаров с серозным менингитом (8 человек), а также гнойным менингитом и менингоэнцефалитом (16 человек) бактериальной этиологии. **Результаты.** Морфологическим признаком деструктивного процесса в центральной нервной системе больных нейросифилисом были аморфные овалы, которые у здоровых людей в СМЖ отсутствуют. У пациентов 1-й группы аморфные

овалы обнаруживались в небольшом количестве в составе базисных анизоморфонов – дендритов. У больных из 2-й группы определялось множество отдельно лежащих аморфных овалов в виде шаров, а также базисных анизоморфонов – дендритов, пространства в которых были плотно заполнены шарами из аморфных овалов. На основании этих признаков 2 пациентам из 3-й группы был диагностирован ранний асимптомный нейросифилис, а 5 – поздний менинговазкулярный. При динамическом наблюдении 22 больных 2-й группы положительные сдвиги в сторону нормализации анизоморфонов СМЖ отмечались только через 6 месяцев после дополнительного курса специфического лечения. **Заключение.** Исследование состава анизоморфонов СМЖ больных нейросифилисом методом краевой дегидратации может служить дополнительным критерием диагностики, позволяющим определить раннюю или позднюю формы нейросифилиса, признаки санации центральной нервной системы и оценить эффективность проводимой терапии.

Ключевые слова: нейросифилис, спинномозговая жидкость, серологические тесты, метод краевой дегидратации биологических жидкостей, эффективность лечения

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-345-350

Проблема своевременной диагностики нейросифилиса становится актуальной в связи с увеличением числа скрытых и поздних его форм [1]. Классическая картина сифилиса XIX века и его тяжелых последствий, описанная в советской литературе еще в 1950–60-е годы [2], в наши дни сменилась стертостью не только клинических, но и диагностических признаков. Это обусловлено широким использованием антибактериальных

препаратов и адаптацией бледной трепонемы к новым условиям обитания в организме человека [3, 4, 5]. Известно, что классическая картина диагностики нейросифилиса базируется на высоких значениях серологических реакций в сыворотке крови и спинномозговой жидкости (СМЖ), а при общеклиническом исследовании СМЖ она характеризуется плеоцитозом (1000 клеток и более в 1 мкл) и протеинарией свыше 0,45 г/л [6]. Однако сегодня, несмотря на



Шатохина Светлана Николаевна – д-р мед. наук, профессор, руководитель клиничко-диагностической лаборатории¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–8, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 681 15 85. E-mail: sv_n@list.ru

Кузнецова Нина Александровна – заведующая клиничко-диагностической лабораторией²

создание широкой базы диагностических методов, включающих серологические показатели СМЖ, диагностика нейросифилиса в трети случаев затруднена, что объясняется недостаточной чувствительностью существующих тестов. Утратили информативность результаты общеклинического исследования СМЖ: с 2000-х гг. не наблюдается повышенных показателей протеинарии, как и плеоцитоза (число клеток редко поднимается выше уровня 4–6 в 1 мкл). Возникают ситуации, в которых нельзя исключить или подтвердить инвазию бледной трепонемы в структуры нервной системы. Решающее значение в диагностике нейросифилиса, а значит, и в своевременном назначении адекватной терапии для предупреждения необратимых органических нарушений в нервной системе приобретает опыт клинициста.

В этой связи нашей целью был поиск новых диагностических признаков повреждения структур мозга бледной трепонемой у больных с перенесенным ранее сифилисом. Для этого были изучены особенности структур СМЖ с помощью новой диагностической технологии «Литос-система», суть которой заключается в получении информации молекулярного уровня при фазовом переводе биологической жидкости в твердое состояние [7].

Материал и методы

В период с мая 2013 г. по июнь 2015 г. обследован 131 пациент (86 мужчин в возрасте от 21 до 77 лет и 45 женщин в возрасте от 26 до 62 лет), получавший в предыдущие годы лечение по поводу разных форм сифилиса (ранний скрытый, первичный, вторичный рецидивный). Исследование проводилось на базе ГБУЗ МО «Московский областной клинический кожно-венерологический диспансер» в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и было одобрено на заседании независимого комитета по этике при ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» от 11 сентября 2014 г.

Помимо общепринятого клиничко-лабораторного обследования, включая серологическое исследование сыворотки крови методами РПР (реакция преципитации), РПГА (реакция пассивной геммагглютинации), РИФ (реакция иммунофлуоресценции), ИФА (иммуноферментный анализ с определением иммуноглобулина (Ig) классов М, G, IgM + IgG), у всех пациентов проводились общеклинические (реакция Панди, определение

концентрации общего белка, количество клеток и цитограмма) и серологические (VDRL – Venereal Disease Research Laboratory, РПГА, РИФ с цельным ликвором, ИФА-IgG) исследования СМЖ.

По результатам обследования больные сифилисом были разделены на три группы. Первую группу составили 27 пациентов с установленным диагнозом «ранний асимптомный нейросифилис» и резкоположительными специфическими серологическими показателями как в сыворотке крови, так и в СМЖ (в большинстве случаев отрицательный VDRL-тест), при количестве клеток от 2 до 22 в 1 мкл и с нормальной концентрацией белка в СМЖ. Во 2-ю группу вошли 46 больных с резкоположительными серологическими показателями в сыворотке крови, слабоположительными результатами серологических тестов в СМЖ при отрицательном VDRL-тесте и с показателями СМЖ при ее общеклиническом исследовании в пределах нормы. С учетом клинической картины 32 пациентам из этой группы был поставлен диагноз «поздний менинговаскулярный нейросифилис». Остальным 14 пациентам нейросифилис не диагностирован, но рекомендовано проведение дополнительного специфического лечения с последующим клиничко-серологическим контролем. В 3-ю группу включили 58 пациентов, которым диагноз нейросифилиса не был установлен (они имели резкоположительные/положительные серологические показатели в сыворотке крови, отрицательные значения серологических показателей в СМЖ, отрицательный VDRL-тест, показатели СМЖ по данным ее общеклинического исследования в пределах нормы).

Контрольную группу составили 24 больных неврологического и нейрохирургического стационаров с серозным менингитом (n = 8), а также с гнойным менингитом и менингоэнцефалитом (n = 16) с отрицательными серологическими показателями на сифилис при исследовании сыворотки крови, СМЖ и с наличием умеренных патологических сдвигов при общеклиническом исследовании СМЖ.

В качестве инновационного метода исследования СМЖ была использована краевая дегидратация биологических жидкостей. Метод входит в состав диагностической технологии «Литос-система», которая имеет разрешение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ для применения в медицине (Разрешение ФС № 2009/155 от 15 июня 2009 г.). Он заключался в замедленном фазовом переходе жидкокристаллических структур (систем «липид – вода»,

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московский областной клинический кожно-венерологический диспансер»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация



«липид – белок – вода») в кристаллическое состояние. Сформированные кристаллические структуры (сферолиты, дендриты, веерные и др.) выявляются только в поляризованном свете за счет их способности к анизотропии (двулучепреломление), в связи с чем эти структуры получили название «анизоморфоны» [8]. Метод краевой дегидратации биологических жидкостей осуществлялся с помощью специальных стеклянных тест-карт диагностического набора «Литос-система». В 4 ячейки тест-карты наносилось по 20 мкл СМЖ, затем ячейки накрывались покровными стеклами. Дегидратация проходила в течение 3–4 суток. Испарение воды происходило медленно, через зазор между поверхностью тест-карты и покровного стекла при температуре 25 °С и относительной влажности 55–60%. Изучение анизоморфонов проводилось с помощью поляризационного микроскопа DM2500 фирмы «Leica».

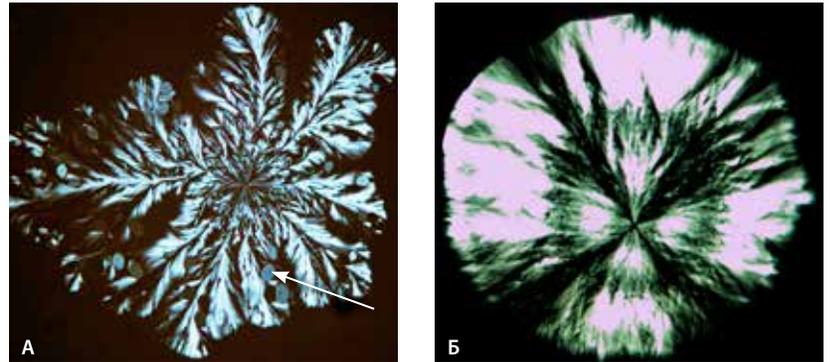


Рис. 1. Анизоморфоны спинномозговой жидкости: **А** – больного ранним асимптомным нейросифилисом, в структуре имеются аморфные овалы (стрелка); **Б** – здорового человека для сравнения, аморфные овалы отсутствуют, $\times 400$

Результаты и обсуждение

У всех 27 больных ранним асимптомным нейросифилисом (группа 1) анизоморфоны содержали

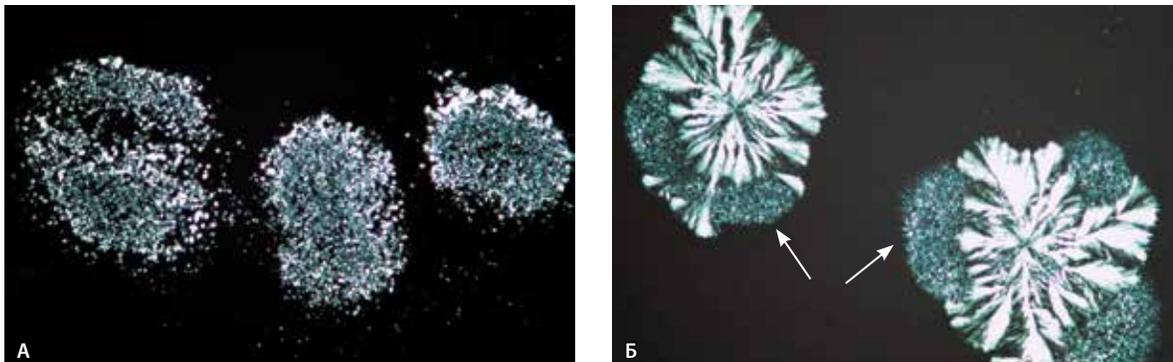


Рис. 2. Анизоморфоны спинномозговой жидкости больных поздним менинговаскулярным нейросифилисом: **А** – отдельные шары из аморфных гранул, $\times 400$; **Б** – шаровидные скопления в анизоморфонах – «хамстер-эффект» (стрелки), $\times 200$

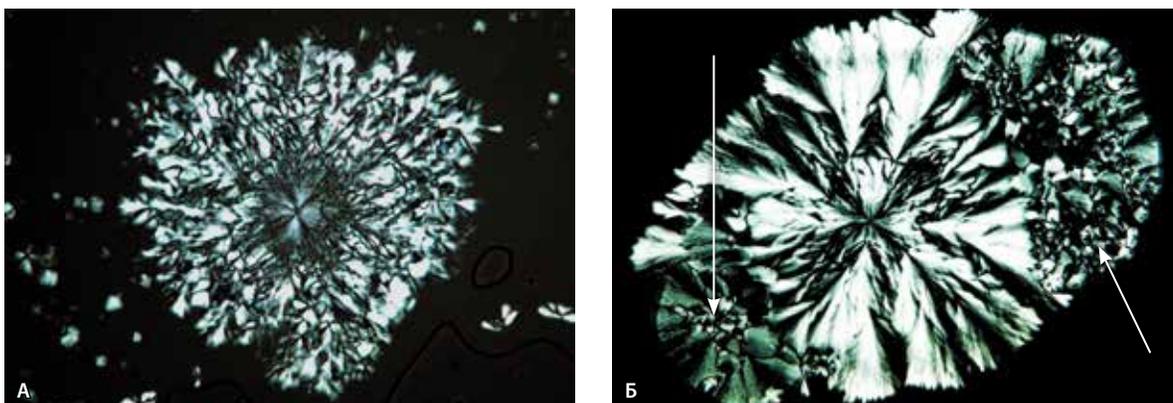


Рис. 3. Анизоморфоны спинномозговой жидкости больных с резкоположительными/положительными серологическими показателями в сыворотке крови и отрицательными результатами серологических и общеклинических исследований спинномозговой жидкости в ликворе: **А** – формирующийся анизоморф из скоплений мелких сферолитов с лучистым центром, $\times 200$; **Б** – анизоморф с нагромождением чешуек (стрелки), $\times 400$

в своей структуре мелкие аморфные овалы, которые в норме отсутствуют (рис. 1).

Во 2-й группе в 100% случаев ($n=46$) определялись поля с множеством отдельно лежащих аморфных овалов в виде гранулированных шаров и анизоморфонов с импрегнацией в их структуру гранулированных шаров, так называемый «хамстер-эффект» (от англ. hamster – хомяк) (рис. 2).

Из 58 пациентов 3-й группы в 2 случаях наблюдали картину раннего асимптомного течения нейросифилиса (третий год после заражения

сифилисом), а в 5 – позднего менинговаскулярного нейросифилиса. У остальных пациентов ($n=51$) анизоморфоны СМЖ были представлены особыми структурами: в виде формирующегося анизоморфона из скоплений мелких сферолитов с лучистым центром, отдельно лежащих чешуек или нагромождений чешуек на цельный анизоморфон (рис. 3). Аморфные овалы ни в одном случае не определялись. В 6 случаях на фоне вышеописанных структур регистрировали единичные анизоморфоны нормы (см. рис. 1Б).

Таким образом, у 7 больных с резкоположительными или положительными серологическими показателями при исследовании сыворотки крови на сифилис, отрицательными результатами серологических тестов СМЖ и нормальными показателями общеклинических исследований СМЖ наблюдали явный деструктивный процесс в центральной нервной системе, что позволило назначить этим пациентам дополнительное специфическое лечение.

Изучение анизоморфонов в СМЖ 24 больных группы сравнения показало: при серозных менингитах картина соответствовала изменениям, характерным для больных ранним асимптомным нейросифилисом (наличие аморфных овалов в сферолитах), а при гнойных менингитах – характерным для позднего менинговаскулярного нейросифилиса (аморфные овалы вне сферолитов, множество гранулированных шаров). Следовательно, обнаружение аморфных овалов в СМЖ является специфичным для деструктивного процесса в центральной нервной системе, вызванного патогенными микроорганизмами. Вместе с тем у больных менингитом в результатах общеклинического исследования СМЖ выявлены следующие отличительные признаки: выраженная клиническая картина менингита, повышенное содержание в ликворе общего белка (0,9–11 г/л) и плеоцитоз (60–1000 клеток в 1 мкл).

При наблюдении 22 больных спустя 6 месяцев после первого курса лечения по схеме терапии нейросифилиса сохранилась позитивность серологических тестов в сыворотке крови и СМЖ, как и признаки деструктивного процесса по составу анизоморфонов в СМЖ. Только через 6 месяцев после дополнительного курса лечения нейросифилиса у всех больных отмечали положительные сдвиги в клинической картине заболевания (восстановление речи, улучшение памяти, исчезновение головной боли и головокружения, улучшение общего состояния), а также в составе анизоморфонов СМЖ. На рис. 4 наглядно представлен

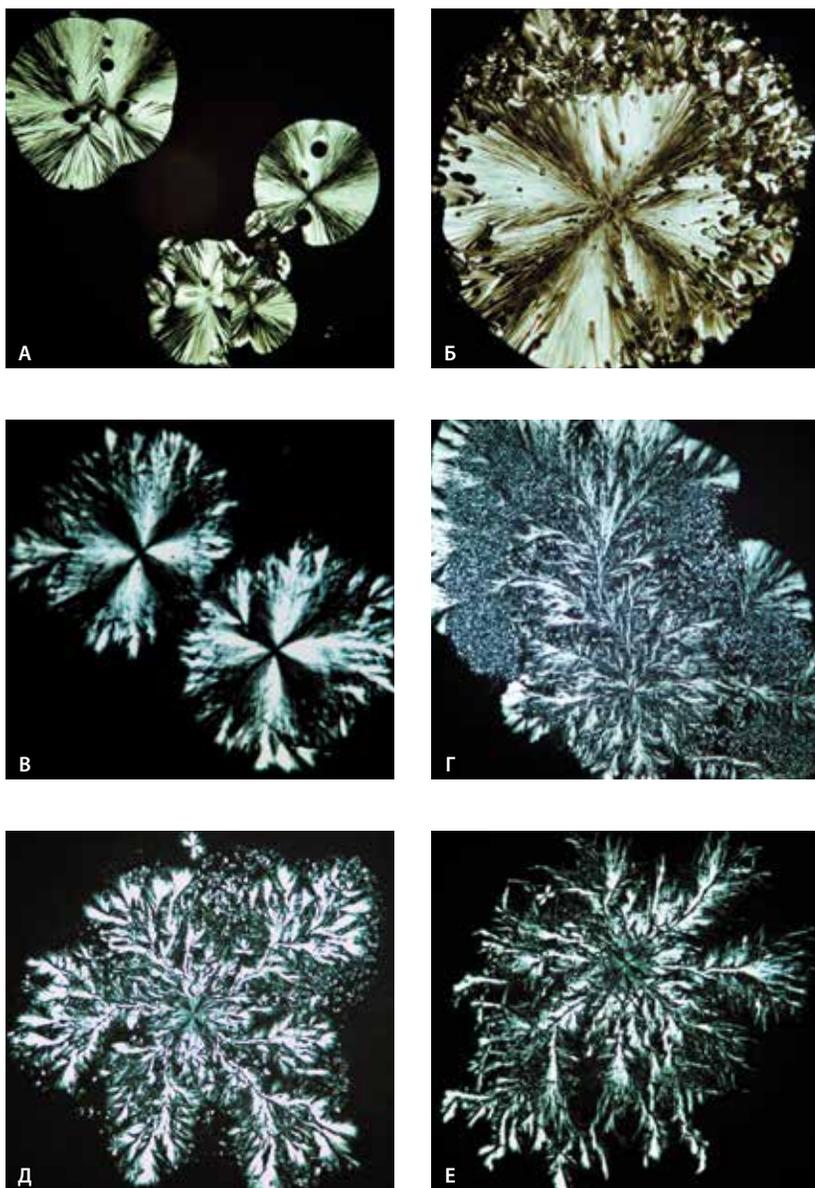


Рис. 4. Анизоморфоны спинномозговой жидкости больных нейросифилисом после проведения курсов эффективной терапии: **А** ($\times 100$), **Б** ($\times 400$), **В** ($\times 200$) – переходные формы к анизоморфонам нормы; **Г, Д, Е** – переход от «хамстер-эффекта» через «россыпной» анизоморфон к анизоморфону с отсутствием аморфных овалов, $\times 200$



результат эффективной терапии больных нейросифилисом: «освобожденные» от шаров анизоморфоны, переход от шаров в кристаллические структуры, чешуйки и анизоморфоны нормы. Следует отметить, что анизоморфоны, изображенные на рис. 4, имели сходство с аналогичными структурами пациентов 3-й группы (n=51), которым диагноз нейросифилиса не был установлен. По всей вероятности, у этих больных отмечалась санация деструктивного процесса в центральной нервной системе, вызванного бледной трепонемой.

Проведенные исследования показали, что развитие защитной реакции на бледную трепонему со стороны центральной нервной системы вызывает воспаление в мягких оболочках головного и спинного мозга с участием различных цитокинов [5, 6]. Токсичные продукты мигрировавших лейкоцитов, фагоцитированные частицы и продукты гуморального иммунитета усугубляют повреждение фосфолипидных мембран клеток, что вызывает микроваскулярные нарушения и повреждение гемато-энцефалического барьера. Все эти патологические субстраты, представляющие собой системы «липид – вода», «липид – белок – вода», поступают в СМЖ. В процессе краевой дегидратации из них формируются особые структуры, которые впервые нам удалось наблюдать при морфологическом исследовании СМЖ с помощью диагностической технологии «Литосистема». При этом продукты деструкции тканей, присутствующие в ликворе, формируют кристалло-аморфные образования в результате

стяжения сходных структур по принципу тропности. Эти образования в виде аморфных овалов, гранулированных шаров не являются специфичными для нейросифилиса и указывают на деструктивные процессы в тканях центральной нервной системы.

Вместе с тем в морфологической картине ликвора мы обнаружили отличительные признаки, позволяющие дифференцировать ранние формы нейросифилиса от поздних. При ранних формах (до 5 лет после заражения сифилисом) морфологическая картина СМЖ представлена сферолитами с включенными в них аморфными овалами. В случае поздних форм в морфологической картине СМЖ кроме аморфных овалов обнаруживаются гранулированные шары, как встроенные в сферолиты, так и лежащие отдельно на фоне россыпи гранул.

Изменение состава анизоморфонов в результате эффективного лечения больных нейросифилисом показало исчезновение продуктов деструкции ткани мозга (аморфные овалы, шары) с последующим преобразованием их в кристаллические структуры.

Вывод

Исследование состава анизоморфонов СМЖ больных нейросифилисом может служить дополнительным критерием диагностики, позволяющим определить раннюю или позднюю формы нейросифилиса, признаки санации центральной нервной системы и оценить эффективность проводимой терапии. ©

Литература

1. Лукьянов АМ. Нейросифилис. Современные аспекты клиники, диагностики, терапии. Минск: Парадокс; 2009. 392 с.
2. Робустов ГВ. Поражения нервной системы при раннем и позднем сифилисе. В: Ведров НС. Сифилис (клиника и лечение). М.: Медгиз; 1950. с. 101–27.
3. Лосева ОК, Важбин ЛБ, Шувалова ТМ, Залевская ОВ, Юдакова ВМ, Устьянцев ЮЮ. Нейросифилис в практике психиатра. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(12):77–82.
4. Лосева ОК, Тактамышева ЭШ. Современный нейросифилис: клиника, диагностика, лечение. Русский медицинский журнал. 1998;6(15):981–4.
5. Милич МВ. Эволюция сифилиса. М.: Медицина; 1987. 160 с.
6. Красносельских ТВ. Нейросифилис. В: Соколовский ЕВ, ред. Суставной синдром в практике дерматовенеролога. Нейросифилис. СПб.: Сотис; 2001. с. 72–270.
7. Шабалин ВН, Шатохина СН. Морфология биологических жидкостей человека. М.: Триада; 2001. 303 с.
8. Шатохина СН, Шабалин ВН. Атлас структур неклоточных тканей человека в норме и патологии. Т. 2. Морфологические структуры сыворотки крови. М.: Триада; 2013. 238 с.

References

1. Luk'yanov AM. Neyrosifilis. Sovremennye aspekty kliniki, diagnostiki, terapii [Neurosyphilis. Current issues of clinical manifestations, diagnostic and therapy]. Minsk: Paradox; 2009. 392 p. (in Russian).
2. Robustov GV. Porazheniya nervnoy sistemy pri rannem i pozdnem sifilise [Nervous system abnormalities in early and late syphilis]. In: Vedrov NS. Sifilis (klinika i lechenie) [Syphilis (clinical manifestation and treatment)]. Moscow: Medgiz; 1950. p. 101–27 (in Russian).
3. Loseva OK, Vazhbin LB, Shuvalova TM, Zalevskaya OV, Yudakova VM, Ust'yantsev YuYu. Neyrosifilis v praktike psikhiatra [Neurosyphilis in the psychiatric practice]. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova. 2011;111(12):77–82 (in Russian).
4. Loseva OK, Taktamysheva ESh. Sovremennyy neyrosifilis: klinika, diagnostika, lechenie [The state-of-the-art of neurosyphilis: clinical manifestations, diagnostics and treatment]. Russkiy



- meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal]. 1998;6(15):981–4 (in Russian).
5. Milich MV. Evolyutsiya sifilisa [Evolution of syphilis]. Moscow: Meditsina; 1987. 160 p. (in Russian).
6. Krasnosel'skikh TV. Neyrosifilis [Neurosyphilis]. In: Sokolovskiy EV, editor. Sustavnoy sindrom v praktike dermatovenerologa.

- Neyrosifilis [The articular syndrome in dermatovenerology practice. Neurosyphilis]. Saint Petersburg: Sotis; 2001. p. 72–270 (in Russian).
7. Shabalin VN, Shatokhina SN. Morfologiya biologicheskikh zhidkostey cheloveka [The morphology of human biological fluids]. Moscow: Triada; 2001. 303 p. (in Russian).

8. Shatokhina SN, Shabalin VN. Atlas struktur nekletochnykh tkaney cheloveka v norme i patologii [Atlas of non-cellular human tissues in health and disease]. Vol. 2. Morfologicheskie struktury syvorotki krovi [Serum morphological structures]. Moscow: Triada; 2013. 238 p. (in Russian).

The structures of cerebrospinal fluid in diagnostics and treatment efficacy assessment in patient with neurosyphilis

Shatokhina S.N.¹ • Kuznetsova N.A.²

Background: In the last years, there has been an increase in cases of latent and late neurosyphilis. Due to the wide implementation of antibiotics, there is a significant reduction in sensitivity of serological and general clinical tests used for diagnosis of this disease. The situations are not uncommon when it is not possible to exclude or confirm the invasion of *Treponema pallidum* into the nervous system structures. Absence of objective diagnostic criteria for neurosyphilis hints the timely administration of an adequate treatment aimed at prevention of an irreversible derangement of the nervous system and to the patient death. **Aim:** To search for new diagnostic symptoms of an injury to the brain structures caused by *Treponema pallidum* in patients with previous syphilis, based on a new technology of assessment of solid phase structures of cerebrospinal fluid. **Materials and methods:** One hundred and thirty one patient that had been treated for various forms of syphilis were recruited to this study. In addition to generally accepted clinical and laboratory assessments, including various serological methods, all patients underwent clinical and serological assessment of cerebrospinal fluid (CSF). According to the results of this assessment, all patients were categorized into three groups. Group 1 (n=27) consisted of patients with early asymptomatic neurosyphilis, group 2 (n=46), with late meningovascular neurosyphilis, group 3 (n=58), those without diagnosed neurosyphilis but with strong positive serum tests, negative CSF serology and negative VDRL test. An innovative method of marginal dehydration of biological fluids was used. The method is included into the Lithos-system diagnostic technology and allows for evaluation of the structures of CSF systems

“lipid – water”, “lipid – protein – water” after their transition from liquid crystal phase into a solid phase. These structures called anisomorphons are seen only at polarized microscopy. The control group comprised 24 patients from in-patient department of neurology and neurosurgery with serous meningitis (n=8), as well as with purulent meningitis and meningoenkephalitis (n=16) of bacterial etiology. **Results:** The morphological sign of a destructive process in central nervous system of neurosyphilis patients was represented by amorphous ovals that were absent in normal CSF. In group 1 patients, the amorphous ovals were found in small numbers within basic anisomorphons – dendrites. In group 2 patients, multiple separated amorphous ovals were detected as spheres, as well as basic anisomorphons – dendrites, fully filled with spheres made of amorphous ovals. Based on these characteristics, in 2 patients from group 3, early asymptomatic neurosyphilis was diagnosed, and in 5 patients, late meningovascular syphilis. At follow-up of 22 patients from group 2, positive trend towards normalization of CSF anisomorphons were seen only after 6 months of additional specific treatment. **Conclusion:** Assessment of CSF anisomorphon contents in patients with neurosyphilis by means of marginal dehydration may serve as an additional diagnostic criterion of an early or late phase of neurosyphilis, help decide on the sanitation of the central nervous system and assess the treatment efficacy.

Key words: neurosyphilis, cerebrospinal fluid, serological tests, marginal dehydration of biological fluids, treatment efficacy

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-345-350

Shatokhina Svetlana N. – MD, PhD, Professor, Head of Clinical Diagnostic Laboratory¹
✉ 61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 15 85.
E-mail: sv_n@list.ru

Kuznetsova Nina A. – MD, Head of Clinical Diagnostic Laboratory²

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² Moscow Regional Clinical Skin-Venereal Dispensary; 61/2–2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Динамика развития аномалий в подкорковом зрительном центре головного мозга при раннем нарушении бинокулярного опыта

Алексеев С.В.¹ • Шкорбатова П.Ю.¹

Алексеев Светлана Валентиновна – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории физиологии зрения¹
✉ 199034, Санкт-Петербург, набережная Макарова, 6, Российская Федерация. Тел.: +7 (911) 221 59 68. E-mail: binocularity@yandex.ru

Шкорбатова Полина Юрьевна – канд. биол. наук, науч. сотр. лаборатории нейроморфологии¹

Актуальность. Амблиопия, развивающаяся при врожденном косоглазии, относится к неврологическим заболеваниям, поскольку обусловлена структурно-функциональными перестройками в зрительных отделах головного мозга при изначальном отсутствии изменений в сетчатке. Несмотря на то что опубликовано большое количество результатов исследований на животных с экспериментально вызванным косоглазием, а также клинических наблюдений, механизмы и динамика развития процессов, происходящих в структурах головного мозга, до конца не выяснены. **Цель** – у животных с хирургически вызванным сходящимся косоглазием исследовать динамику развития нарушений в дорсальном ядре наружного колленчатого тела (НКТд) – структуре, через которую информация из сетчаток поступает в зрительную кору раздельно для каждого из глаз. **Материал и методы.** Исследование проведено на 14 котят с односторонним сходящимся косоглазием и 17 интактных котят четырех возрастных групп. Использован гистохимический метод выявления цитохромоксидазы – митохондриального фермента дыхательной цепи, уровень активности которого коррелирует с функциональной активностью клеток. На изображениях окрашенных срезов дорсального ядра измеряли оптическую плотность в глазоспецифичных

слоях А и А1 и вычисляли контраст между ними. **Результаты.** У котят с косоглазием в НКТд обоих полушарий зрения обнаружены изменения в активности слоев А и А1 в области проекции центральной части поля. В начальный период развития изменений выявлено относительное снижение активности в слоях НКТд обоих полушарий, которые иннервируются через неперекрещивающиеся в хиазме пути из обеих сетчаток. Затем динамика развития изменений в НКТд двух полушарий различается. В полушарии, ипсилатеральном косящему глазу, различия в активности слоев увеличиваются в возрасте 3 и 5 месяцев. Однако в противоположном полушарии подобные различия, свидетельствующие о снижении активности в слое косящего глаза, наблюдаются только в возрасте 5 месяцев. **Заключение.** В процессе развития амблиопии при врожденном конвергентном косоглазии происходят изменения в НКТд, указывающие на возможный переход стратегии зрительного восприятия от чередующейся фиксации к подавлению активности косящего глаза.

Ключевые слова: врожденное косоглазие, наружное колленчатое тело, развитие нарушений, цитохромоксидаза

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-351-357

¹ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН; 199034, Санкт-Петербург, набережная Макарова, 6, Российская Федерация

Зрительное восприятие обеспечивается большим количеством структур головного мозга, имеющих разные этапы развития и периоды чувствительности к изменениям параметров внутренней и внешней среды.

Известно, что при многих неврологических заболеваниях разной природы наблюдаются нарушения зрительных функций [1–4]. Амблиопия, развивающаяся при врожденном косоглазии, также относится к такого рода заболеваниям, поскольку

она обусловлена структурно-функциональными перестройками в зрительных отделах головного мозга при изначальном отсутствии изменений в сетчатке.

Дисбаланс между глазодвигательными мышцами, приводящий к значительному различию изображений на сетчатках или диплопии, со временем вызывает подавление косящего глаза, в результате чего снижается острота зрения, контрастная чувствительность, ухудшается или утрачивается стереозрение, возникает сложность выделения фигуры из фона, искаженно воспринимаются движущиеся объекты [5–8]. Несмотря на то что опубликовано большое количество результатов исследований на животных с экспериментально вызванным косоглазием, а также клинических наблюдений, механизмы процессов, происходящих в структурах головного мозга, динамика развития в них нарушений до конца не выяснены [9–11]. Рассогласование информации из глаз в первую очередь отражается на первичной зрительной коре, в которой сходятся проводящие пути из двух сетчаток. В экспериментах на животных была обнаружена значительная утрата бинокулярных клеток, а также клеток, получающих вход из косящего глаза, снижение их пространственной разрешающей способности, изменения в протяженности связей между клетками коры [12–15]. Продолжительное подавление косящего глаза вызывает вторичные относительно коркового уровня нарушения, которые происходят в подкорковых структурах и в сетчатке [16, 17].

Цель настоящей работы – изучить у животных с хирургически вызванным косоглазием динамику развития нарушений в дорсальном ядре наружного коленчатого тела (НКТд) – структуре, через которую информация из сетчаток в зрительную кору поступает раздельно для каждого из глаз.

Материал и методы

Исследование проведено на 14 котят с односторонним сходящимся косоглазием и 17 интактных котят четырех возрастных групп (таблица). Работа проведена с соблюдением основных биоэтических правил обращения с экспериментальными животными.

Операцию котят по отклонению положения глаза осуществляли до прозревания, на 8–10-й постнатальный день, методом миотомии латеральной прямой мышцы, затем животных выращивали в нормальной световой среде. После перфузионной фиксации головного мозга

изготавливали на замораживающем микротоме серию фронтальных срезов толщиной 50 мкм. Функциональную активность клеток в слоях НКТд оценивали по активности фермента цитохромоксидазы. Этот фермент дыхательной цепи расположен на внутренней мембране митохондрий клеток, и его активность коррелирует с функциональной активностью клеток [18]. После обработки срезов гистохимическим методом выявления цитохромоксидазы их заключали в бальзам и фотографировали.

Структуры мозга с высокой активностью цитохромоксидазы имеют более темную окраску, поэтому на изображениях окрашенных срезов НКТд измеряли оптическую плотность. Для этого использовали программу Морфо Слайс, разработанную в лаборатории информационных технологий и математического моделирования Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. Данная программа позволяет измерять оптическую плотность в последовательных участках полосы неизменной ширины и изменяющейся траектории. При этом значения оптической плотности отображаются в виде графика в прямоугольной системе координат, а также экспортируются в программу Microsoft Excel.

Измерение оптической плотности проводили в слоях А и А1 НКТд на срезах, представляющих центральную зону поля зрения, от $-2,5$ до $+2,5$ угловых градусов вдоль вертикального меридиана поля зрения [19]. На каждом срезе определяли оптическую плотность в участках слоев А и А1, имеющих сходные координаты зрительных проекций вдоль горизонтального меридиана поля зрения: 0–1, 2, 5, 10 и 20 угл. град. На рис. 1 приведен пример определения оптической плотности в участках слоев А и А1 (синяя полоса), которые представляют проекцию центральных 1–2 угл. град. поля зрения. Поскольку слои НКТд окрашиваются неоднородно в связи с наличием в них сосудов и проходящих пучков нервных волокон, количество и плотность которых может значительно варьировать, ширина полосы, вдоль которой измеряли значения оптической плотности, была меньше толщины слоев А или А1 (около 600 мкм) и составляла 150 мкм. Внутри полосы выбирались наиболее гомогенно окрашенные участки длиной 150 мкм. Для увеличения репрезентативности получаемых данных в каждой исследованной области проекции поля зрения оптическую плотность измеряли в среднем в трех близкорасположенных участках НКТд и результаты усредняли. По результатам измерений вычисляли коэффициент K , характеризующий



контраст между оптической плотностью в слое А и слое А1:

$$K = (d_A - d_{A1}) / (d_A + d_{A1}),$$

где d_A – оптическая плотность в слое А, который иннервируется из контралатерального глаза, d_{A1} – оптическая плотность в слое А1, который иннервируется из ипсилатерального глаза.

Статистическую оценку результатов проводили с помощью программы Statistica Six Sigma. Статистическую значимость различий между двумя независимыми выборками данных оценивали по непараметрическому U-критерию Манна – Уитни.

Результаты

У интактных котят исследованных возрастов оптическая плотность в слоях А и А1, иннервируемых из разных глаз, не различалась; средние значения K варьировали от $-0,005$ до $+0,007$. Однако у котят с косоглазием выявлены различия в оптической плотности этих слоев, степень выраженности которых зависела от возраста и местоположения в проекции поля зрения. Полученные данные, приведенные на рис. 2, свидетельствуют о том, что изменения функциональной активности слоев НКТд происходят в проекции от 0 до 5 угл. град. поля зрения. Поскольку изменения наблюдаются в НКТд обоих полушарий, где представлены разные полуполя зрения глаз, при косоглазии нарушено зрительное восприятие в области центральных 10 угл. град. Эти результаты согласуются с данными клинических наблюдений [20, 21].

Динамика изменений, наблюдаемых при косоглазии в НКТд разных полушарий, различна. В возрасте 1 месяца (см. рис. 2А, Б) в обоих полушариях значения контраста K не отличались от нормы ($p > 0,05$); у разных животных изменения наблюдались в отдельных, но разных участках проекции поля зрения, что указывает на большую вариабельность оптической плотности в этом возрастном периоде.

В возрасте 2 месяцев (см. рис. 2В, Г) в проекции центральной части поля зрения в НКТд обоих полушарий значения контраста K были положительными, что говорит о превышении активности цитохромоксидазы и, соответственно, функциональной активности в слоях А по сравнению со слоями А1. Причиной относительного снижения активности в слоях А1 обоих полушарий может быть более позднее развитие ипсилатеральных путей из сетчаток [22]. В слоях НКТд

Сведения об экспериментальных животных и срезах дорсального ядра наружного коленчатого тела

Параметр	Группа животных							
	норма				одностороннее косоглазие			
Возраст, мес.	1	2	3	5	1	2	3	5
Количество животных, абс.	5	4	5	3	4	3	4	3
Количество срезов, абс.	27	36	39	18	24	34	22	15

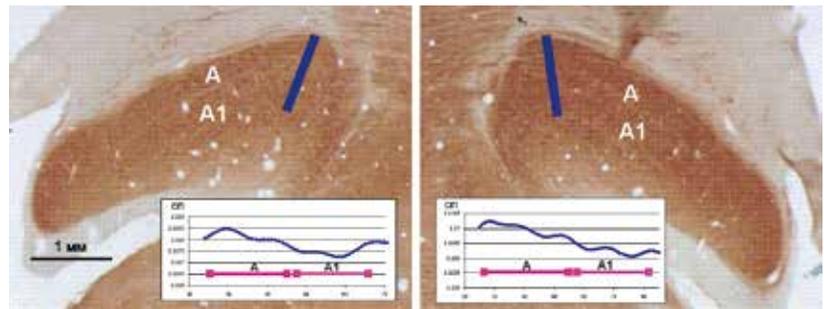


Рис. 1. Определение оптической плотности (ОП) в слоях А и А1 дорсального ядра наружного коленчатого тела на изображениях срезов, подвергнутых обработке гистохимическим методом выявления цитохромоксидазы. На вставках показаны изменения значений плотности в зависимости от последовательного положения участков на полосе, отмеченной синим цветом

разных полушарий представлены половины полей зрения обоих глаз: в левом НКТд – правые полуполя, в правом – левые. При сходящемся косоглазии эти полуполя зрения частично или полностью перекрываются, в результате чего из сетчаток глаз в последующие зрительные структуры поступает противоречивая информация об объектах внешнего мира. Выявленная большая активация слоев А в обоих полушариях, несмотря на то что в одном из полушарий слой А иннервируется из отклоненного глаза (см. схему на рис. 2), дает основание предполагать, что в этом возрасте зрительное восприятие осуществляется путем чередования глаз при фиксации объектов, а не одновременной фиксацией обоими глазами.

Начиная с возраста 3 месяцев у котят в НКТд выявлены межполушарные различия в значениях K . В полушарии, ипсилатеральном косящему глазу, значения K были положительными (см. рис. 2Д), что свидетельствует о превышении активности в слое интактного глаза по сравнению со слоем косящего глаза. В возрасте 3 и 5 месяцев значения K в областях проекции 1, 2 и 5 угл. град. отличались от нормы ($p < 0,05$), причем снижение средних значений K в области 10 угл. град. относительно 5 угл. град. также

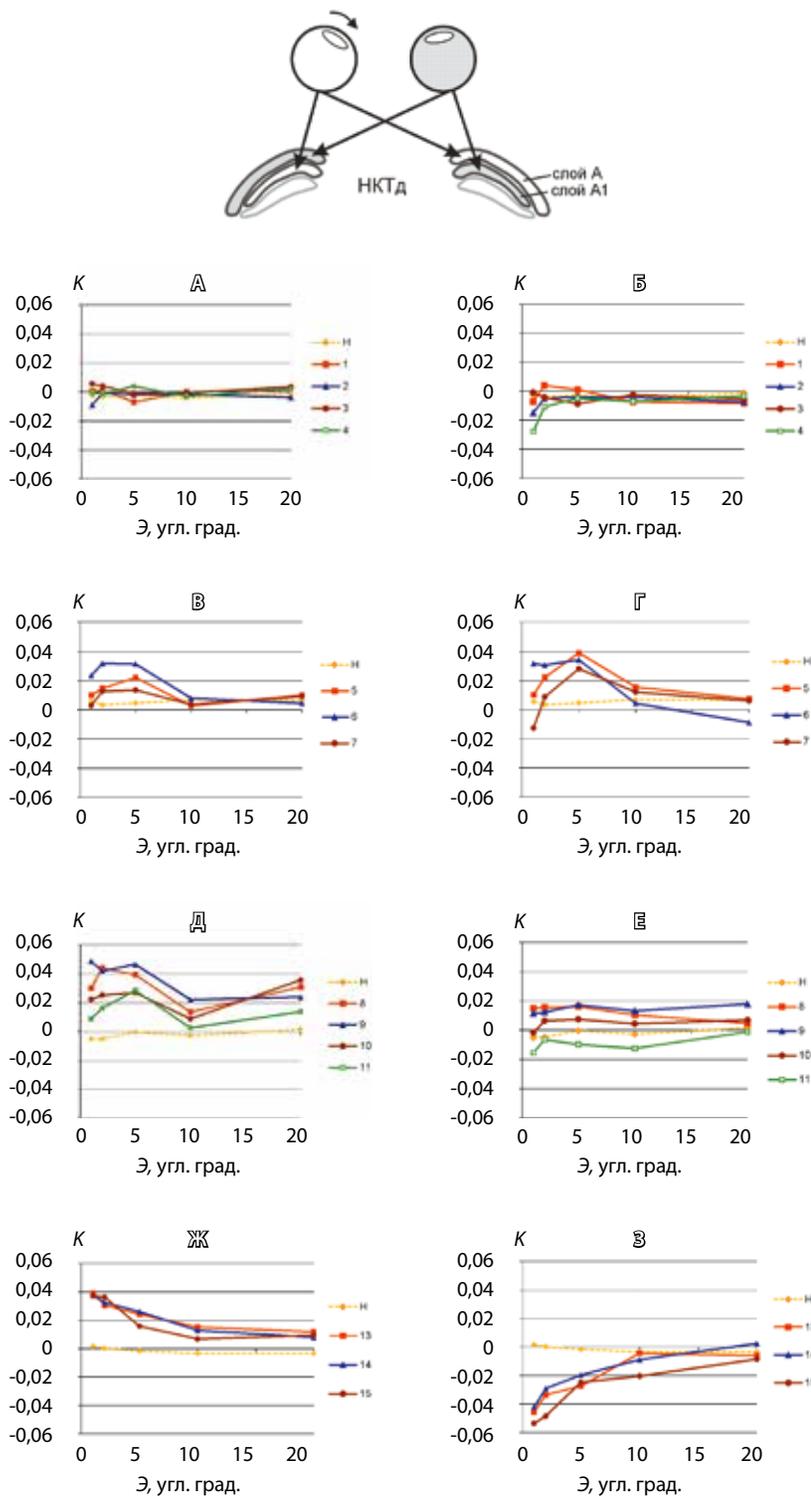


Рис. 2. Зависимость контраста K между оптической плотностью в слое А и слое А1 дорсального ядра наружного колленчатого тела (НКТ_д) разных полушарий от эксцентриситета E вдоль горизонтального меридиана поля зрения у котят со сходящимся косоглазием разных возрастных групп: **А, Б** – 1 мес., **В, Г** – 2 мес., **Д, Е** – 3 мес., **Ж, З** – 5 мес. Цифрами указаны коды животных. Графики зависимостей средних значений K для интактных котят показаны пунктиром. Вверху схематически изображены проекции из глаз в слои А и А1 НКТ_д

статистически значимо ($p < 0,05$). Надо полагать, изменения в этом полушарии обусловлены снижением активности в слое А1, афферентируемом через неперекрестный путь из косящего глаза, и это происходит из-за подавления косящего глаза. Изменения в области центральной проекции поля зрения продолжают развиваться в возрасте 3–5 месяцев (см. рис. 2Д, Ж), так как средние значения K у котят в возрасте 3 и 5 месяцев статистически значимо различались ($p < 0,05$).

В противоположном полушарии, в котором косящий глаз представлен через перекрестный путь в слое А, у котят в возрасте 3 месяцев (см. рис. 2Е) по сравнению с двухмесячным возрастом (см. рис. 2Г) уменьшена разница в активности слоев А и А1, что может указывать на начало развития подавления активности косящего глаза. Это подтверждается данными, полученными у котят в пятимесячном возрасте – отрицательными значениями K (см. рис. 2З), то есть активность в слое интактного глаза (слой А1 в этом полушарии) превышала активность в слое косящего глаза.

Сравнение данных, полученных в НКТ_д разных полушарий, показывает, что процесс подавления косящего глаза развивается позже в полушарии, в котором косящий глаз получает иннервацию через перекрещивающиеся в хиазме зрительные пути. Однако к возрасту 5 месяцев подавление косящего глаза отражается на активности слоев НКТ_д, афферентируемых как через перекрестный, так и через неперекрестный пути из этого глаза, что и приводит к амблиопии.

Обсуждение

Необходимо отметить противоречивость данных литературы о структурно-функциональных изменениях в НКТ_д при косоглазии, которая, вероятно, связана с различием методик исследования и продолжительностью периода наблюдения [17, 23–25]. В проведенной нами работе по моделированию врожденного косоглазия установлено, что выраженность нарушений в НКТ_д со временем увеличивается, причем по-разному в зависимости от полушария. Нарушения происходят в проекции центральной части поля зрения, поэтому в периферии сохраняется стереозрение [21]. На основании обнаруженных различий в характере и динамике изменений функциональной активности слоев НКТ_д можно предположить: в начальном периоде отклонения глаза зрительные объекты воспринимаются глазами поочередно – чередующаяся фиксация. Имеются данные поведенческих исследований, подтверждающие



наличие двухмесячного периода поочередной фиксации глаз у котят с конвергентным косоглазием, которое было экспериментально вызвано в возрасте 2 недель [26]. Впоследствии стратегия зрительного восприятия переходит к подавлению активности косящего глаза. Управление такими процессами может осуществляться высокоорганизованными полями коры, которые связаны со зрительной корой. При использовании метода функционального магнитного резонанса у пациентов с амблиопией выявлена дисфункция части таких полей в теменной и затылочной областях мозга в отсутствие изменений в других полях [27, 28].

Полученные данные указывают на важность устранения причины амблиопии, возвращения косящего глаза в нормальное положение, от чего зависит развитие многих зрительных функций. Известно [9], что каждая функция имеет определенный этап развития, период чувствительности к нарушениям, а также критический период восстановления. Начало и продолжительность этих периодов различаются. У детей острота зрения в основном развивается с рождения до 3–5 лет, контрастная чувствительность – с рождения до 7 лет, бинокулярность – от 2 до 6 месяцев, стереопсис возникает резко, в 3–5 месяцев, и в дальнейшем продолжает медленно развиваться. При этом

критический период чувствительности к нарушениям для всех функций продолжается дольше, чем начальный период их развития, а период восстановления функции может продолжаться и после окончания нарушений.

Вследствие перекрывания во времени критических периодов чувствительности к нарушениям для разных зрительных функций поиск способов лечения, которые могли бы обеспечить нормальное развитие одновременно нескольких зрительных функций при врожденном косоглазии, проблематичен. Например, продление периода чередующейся фиксации методом целенаправленной стимуляции темпоральной или обеих половин сетчатки косящего глаза или методом окклюзии некосящего глаза может отсрочить процесс подавления косящего глаза, что важно для развития его остроты зрения. Однако такие меры не создают условий для развития функций бинокулярного зрения, при этом период их развития весьма краток, а максимальной чувствительности к нарушениям отмечается в возрасте 1–2 лет с последующим ее снижением к 8 годам [29]. Учитывая приведенные сведения, а также данные клинических наблюдений [30, 31], наиболее эффективной для развития зрительных функций представляется коррекция положения косящего глаза в раннем возрасте, от менее 1 года до 5 лет. ©

Финансирование

Работа выполнена при частичной поддержке РФФИ, грант № 14-04-31655.

Литература

1. Муравьева СВ, Фокин ВА, Ефимцев АЮ, Шелепин ЮЕ. Пространственно-частотные каналы зрительной системы при рассеянном склерозе. Сенсорные системы. 2013;27(2):130–43.
2. Шошина ИИ, Шелепин ЮЕ, Конкина СА, Пронин СВ, Бендера АП. Исследование парвоцеллюлярных и магноцеллюлярных зрительных каналов в норме и при психопатологии. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2012;98(5):657–64.
3. Симонова НА, Гарах ЖВ, Зайцева ЮС, Шмуцер АБ. Нейрофизиологические механизмы нарушения зрительного восприятия при шизофрении. Социальная и клиническая психиатрия. 2014;24(1):81–9.
4. Рожкова ГИ, Матвеев СГ. Зрение детей: проблемы оценки и функциональной коррекции. М.: Наука; 2007. 315 с.
5. Fronius M, Sireteanu R, Zubcov A. Deficits of spatial localization in children with strabismic amblyopia. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2004;42(10):827–39. doi: 10.1007/s00417-004-0936-5.
6. Рычкова СИ, Васильева НН. Взаимоотношение монокулярных и бинокулярных механизмов пространственного восприятия при разных видах амблиопии. Сенсорные системы. 2011;25(2):119–30.
7. Simmers AJ, Ledgeway T, Hess RF, McGraw PV. Deficits to global motion processing in human amblyopia. Vision Res. 2003;43(6):729–38. doi: 10.1016/S0042-6989(02)00684-3.
8. Thiel A, Sireteanu R. Strabismic amblyopes show a bilateral rightward bias in a line bisection task: evidence for a visual attention deficit. Vision Res. 2009;49(3):287–94. doi: 10.1016/j.visres.2008.08.005.
9. Daw NW. Visual development. New York: Springer; 2014. 245 p. doi: 10.1007/978-1-4614-9059-3.
10. Sengpiel F, Blakemore C. The neural basis of suppression and amblyopia in strabismus. Eye (Lond). 1996;10(Pt 2):250–8.
11. Muckli L, Kiess S, Tonhausen N, Singer W, Goebel R, Sireteanu R. Cerebral correlates of impaired grating perception in individual, psychophysically assessed human amblyopes. Vision Res. 2006;46(4):506–26. doi: 10.1016/j.visres.2005.10.014.
12. Hubel DH, Wiesel TN. Brain and visual perception. New York: Oxford University Press; 2005. 744 p.
13. Шкорбатова ПЮ, Топорова СН, Макаров ФН, Алексеенко СВ. Внутрикоровые связи глазодоминантных колонок полей 17 и 18 при экспериментальном косоглазии у кошки. Сенсорные системы. 2006;20(4):309–18.
14. Алексеенко СВ, Шкорбатова ПЮ, Топорова СН, Солнушкин СД. Влияние косоглазия и монокулярной депривации на структуру межполушарных связей в проекционных зрительных полях коры кошки. Сенсорные системы. 2012;26(2):106–16.
15. Kalil RE, Spear PD, Langsetmo A. Response properties of striate cortex neurons in cats raised with divergent or convergent strabismus. J Neurophysiol. 1984;52(3):514–37.
16. von Noorden GK, Crawford ML. The lateral geniculate nucleus in human strabismic amblyopia. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1992;33(9):2729–32.
17. Hess RF, Thompson B, Gole GA, Mullen KT. The amblyopic deficit and its relationship to geniculo-cortical processing streams. J Neurophysiol. 2010;104(1):475–83. doi: 10.1152/jn.01060.2009.
18. Wong-Riley M. Changes in the visual system of monocularly sutured or enucleated cats



- demonstrable with cytochrome oxidase histochemistry. *Brain Res.* 1979;171(1):11–28. doi: 10.1016/0006-8993(79)90728-5.
19. Sanderson KJ. The projection of the visual field to the lateral geniculate and medial interlaminar nuclei in the cat. *J Comp Neurol.* 1971;143(1):101–8. doi: 10.1002/cne.901430107.
20. Sireteanu R. The binocular visual system in amblyopia. *Strabismus.* 2000;8(1):39–51.
21. O'Shea RP, McDonald AA, Cumming A, Peart D, Sanderson G, Moltano AC. Interocular transfer of the movement aftereffect in central and peripheral vision of people with strabismus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(1):313–7.
22. Crair MC, Horton JC, Antonini A, Stryker MP. Emergence of ocular dominance columns in cat visual cortex by 2 weeks of age. *J Comp Neurol.* 2001;430(2):235–49. doi: 10.1002/1096-9861(20010205)430:2<235::AID-CNE1028>3.0.CO;2-P.
23. Cheng H, Chino YM, Smith EL 3rd, Hamamoto J, Yoshida K. Transfer characteristics of X LGN neurons in cats reared with early discordant binocular vision. *J Neurophysiol.* 1995;74(6):2558–72.
24. Ikeda H, Plant GT, Tremain KE. Nasal field loss in kittens reared with convergent squint: neurophysiological and morphological studies of the lateral geniculate nucleus. *J Physiol.* 1977;270(2):345–66. doi: 10.1113/jphysiol.1977.sp011956.
25. Sasaki Y, Cheng H, Smith EL 3rd, Chino Y. Effects of early discordant binocular vision on the postnatal development of parvocellular neurons in the monkey lateral geniculate nucleus. *Exp Brain Res.* 1998;118(3):341–51.
26. Borostyánkői Z, Sényi K. Time-course of interocular alignment in artificially esotropic cats. *Orv Hetil.* 2000;141(35):1929–32.
27. Lerner Y, Pianka P, Azmon B, Leiba H, Stolovitch C, Loewenstein A, Harel M, Hendler T, Malach R. Area-specific amblyopic effects in human occipitotemporal object representations. *Neuron.* 2003;40(5):1023–9. doi: 10.1016/S0896-6273(03)00720-7.
28. Mendola JD, Conner IP, Roy A, Chan ST, Schwartz TL, Odom JV, Kwong KK. Voxel-based analysis of MRI detects abnormal visual cortex in children and adults with amblyopia. *Hum Brain Mapp.* 2005;25(2):222–36. doi: 10.1002/hbm.20109.
29. Banks MS, Aslin RN, Letson RD. Sensitive period for the development of human binocular vision. *Science.* 1975;190(4215):675–7. doi: 10.1126/science.1188363.
30. West S, Williams C. Amblyopia. *BMJ Clin Evid.* 2011;2011. pii: 0709.
31. Pediatric Eye Disease Investigator Group. Spontaneous resolution of early-onset esotropia: experience of the Congenital Esotropia Observational Study. *Am J Ophthalmol.* 2002;133(1):109–18. doi: 10.1016/S0002-9394(01)01316-2.
1. Murav'eva SV, Fokin VA, Efimtsev AYu, Shelepin YuE. Prostranstvenno-chastotnye kanaly zritel'noy sistemy pri rasseyannom skleroze [Spatial-frequency channels of the visual system in multiple sclerosis]. *Sensornye sistemy.* 2013;27(2):130–43 (in Russian).
2. Shoshina II, Shelepin YuE, Konkina SA, Proinin SV, Bendera AP. Issledovanie parvotsellyulyarnykh i magnotsellyulyarnykh zritel'nykh kanalov v norme i pri psikhopatologii [Study of parvocellular and magnocellular visual channels in normal subjects and in patients with psychopathology]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova [Russian Journal of Physiology].* 2012;98(5):657–64 (in Russian).
3. Simonova NA, Garakh ZhV, Zaytseva YuS, Shmukler AB. Neyrofiziologicheskie mekhanizmy narusheniya zritel'nogo vospriyatiya pri shizofrenii [Neurophysiological mechanisms of impaired visual perception in schizophrenia]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya.* 2014;24(1):81–9 (in Russian).
4. Rozhkova GI, Matveev SG. Zrenie detey: problemy otsenki i funktsional'noy korrektsii [The vision in children: problems of assessment and functional correction]. Moscow: Nauka; 2007. 315 p. (in Russian).
5. Fronius M, Sireteanu R, Zubcov A. Deficits of spatial localization in children with strabismic amblyopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004;42(10):827–39. doi: 10.1007/s00417-004-0936-5.
6. Rychkova SI, Vasil'eva NN. Vzaimootnoshenie monokulyarnykh i binokulyarnykh mekhanizmov prostranstvennogo vospriyatiya pri raznykh vidakh ambliopii [Relationship between monocular and binocular mechanisms of spatial perception in the cases of various amblyopia type]. *Sensornye sistemy.* 2011;25(2):119–30 (in Russian).
7. Simmers AJ, Ledgeway T, Hess RF, McGraw PV. Deficits to global motion processing in human amblyopia. *Vision Res.* 2003;43(6):729–38. doi: 10.1016/S0042-6989(02)00684-3.
8. Thiel A, Sireteanu R. Strabismic amblyopes show a bilateral rightward bias in a line bisection task: evidence for a visual attention deficit. *Vision Res.* 2009;49(3):287–94. doi: 10.1016/j.visres.2008.08.005.
9. Daw NW. Visual development. New York: Springer; 2014. 245 p. doi: 10.1007/978-1-4614-9059-3.
10. Sengpiel F, Blakemore C. The neural basis of suppression and amblyopia in strabismus. *Eye (Lond).* 1996;10(Pt 2):250–8.
11. Muckli L, Kiess S, Tonhausen N, Singer W, Goebel R, Sireteanu R. Cerebral correlates of impaired grating perception in individual, psychophysically assessed human amblyopes. *Vision Res.* 2006;46(4):506–26. doi: 10.1016/j.visres.2005.10.014.
12. Hubel DH, Wiesel TN. Brain and visual perception. New York: Oxford University Press; 2005. 744 p.
13. Shkorbatova PYu, Toporova SN, Makarov FN, Alekseenko SV. Vnutrikorkovye svyazi glazodominantnykh kolonok poley 17 i 18 pri eksperimental'nom kosoglazii u koshki [Intracortical connections of ocular dominance columns of areas 17 and 18 in cats with experimental strabismus]. *Sensornye sistemy.* 2006;20(4):309–18 (in Russian).
14. Alekseenko SV, Shkorbatova PYu, Toporova SN, Solnushkin SD. Vliyanie kosoglaziya i monokulyarnoy deprivatsii na strukturu mezhpolutarnykh svyazey v proektsionnykh zritel'nykh polyakh kory koshki [The influence of strabismus and monocular deprivation on the structure of interhemispheric connections in visual cortical areas of the cat]. *Sensornye sistemy.* 2012;26(2):106–16 (in Russian).
15. Kalil RE, Spear PD, Langsetmo A. Response properties of striate cortex neurons in cats raised with divergent or convergent strabismus. *J Neurophysiol.* 1984;52(3):514–37.
16. von Noorden GK, Crawford ML. The lateral geniculate nucleus in human strabismic amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33(9):2729–32.
17. Hess RF, Thompson B, Gole GA, Mullen KT. The amblyopic deficit and its relationship to geniculo-cortical processing streams. *J Neurophysiol.* 2010;104(1):475–83. doi: 10.1152/jn.01060.2009.
18. Wong-Riley M. Changes in the visual system of monocularly sutured or enucleated cats demonstrable with cytochrome oxidase histochemistry. *Brain Res.* 1979;171(1):11–28. doi: 10.1016/0006-8993(79)90728-5.
19. Sanderson KJ. The projection of the visual field to the lateral geniculate and medial interlaminar nuclei in the cat. *J Comp Neurol.* 1971;143(1):101–8. doi: 10.1002/cne.901430107.
20. Sireteanu R. The binocular visual system in amblyopia. *Strabismus.* 2000;8(1):39–51.
21. O'Shea RP, McDonald AA, Cumming A, Peart D, Sanderson G, Moltano AC. Interocular transfer of the movement aftereffect in central and peripheral vision of people with strabismus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(1):313–7.



22. Crair MC, Horton JC, Antonini A, Stryker MP. Emergence of ocular dominance columns in cat visual cortex by 2 weeks of age. *J Comp Neurol.* 2001;430(2):235–49. doi: 10.1002/1096-9861(20010205)430:2<235::AID-CNE1028>3.0.CO;2-P.
23. Cheng H, Chino YM, Smith EL 3rd, Hamamoto J, Yoshida K. Transfer characteristics of X LGN neurons in cats reared with early discordant binocular vision. *J Neurophysiol.* 1995;74(6):2558–72.
24. Ikeda H, Plant GT, Tremain KE. Nasal field loss in kittens reared with convergent squint: neurophysiological and morphological studies of the lateral geniculate nucleus. *J Physiol.* 1977;270(2):345–66. doi: 10.1113/jphysiol.1977.sp011956.
25. Sasaki Y, Cheng H, Smith EL 3rd, Chino Y. Effects of early discordant binocular vision on the postnatal development of parvocellular neurons in the monkey lateral geniculate nucleus. *Exp Brain Res.* 1998;118(3):341–51.
26. Borostyánkői Z, Sényi K. Time-course of interocular alignment in artificially esotropic cats. *Orv Hetil.* 2000;141(35):1929–32.
27. Lerner Y, Pianka P, Azmon B, Leiba H, Stolovitch C, Loewenstein A, Harel M, Hendler T, Malach R. Area-specific amblyopic effects in human occipitotemporal object representations. *Neuron.* 2003;40(5):1023–9. doi: 10.1016/S0896-6273(03)00720-7.
28. Mendola JD, Conner IP, Roy A, Chan ST, Schwartz TL, Odom JV, Kwong KK. Voxel-based analysis of MRI detects abnormal visual cortex in children and adults with amblyopia. *Hum Brain Mapp.* 2005;25(2):222–36. doi: 10.1002/hbm.20109.
29. Banks MS, Aslin RN, Letson RD. Sensitive period for the development of human binocular vision. *Science.* 1975;190(4215):675–7. doi: 10.1126/science.1188363.
30. West S, Williams C. Amblyopia. *BMJ Clin Evid.* 2011;2011. pii: 0709.
31. Pediatric Eye Disease Investigator Group. Spontaneous resolution of early-onset esotropia: experience of the Congenital Esotropia Observational Study. *Am J Ophthalmol.* 2002;133(1):109–18. doi: 10.1016/S0002-9394(01)01316-2.

The time course of abnormalities in the brain subcortical visual centre following early impairment of binocular experience

Alekseenko S.V.¹ • Shkorbatova P.Yu.¹

Background: Amblyopia related to congenital strabismus belongs to neurological disorders since it is caused by structural and functional remodeling of the visual parts of the brain without any baseline retinal pathology. Although a large number of animal studies on experimentally induced strabismus, as well as clinical cases have been published, the mechanisms and time course of the processes within the brain structures are not fully understood. **Aim:** To study the time course of abnormalities in the dorsal lateral geniculate nucleus (LGNd) in animals with surgically induced convergent strabismus. LGNd is the structure through which the information from the retina goes to the visual cortex separately for each eye. **Materials and methods:** 14 strabismic and 17 intact kittens of four age groups were studied. Histochemical method was used to identify cytochrome oxidase which is a mitochondrial respiratory chain enzyme whose activity correlates with neuronal functional activity. Optical density in eye-specific layers A and A1 was measured on the images of stained LGNd sections, with calculation of the contrast difference between them. **Results:** In strabismic kittens, there were changes in activity of A and

A1 layers in the projection of the central part of visual field in LGNd of both hemispheres. At early stages of their formation, a relative decrease in activity was found in both hemispheres in the LGNd layers innervated through non-crossed pathways from both retinæ. Thereafter, the time course of abnormalities in LGNd of both hemispheres was different. In the hemisphere ipsilateral to the squinting eye, the difference in layer activity was highest at the age from 3 to 5 months. However, in the opposite hemisphere the same difference indicating a decreased activity in the layer of the squinting eye were observed only at the age of 5 months. **Conclusion:** The process of amblyopia development during congenital convergent strabismus is characterized by abnormalities in LGNd indicating a possible shift of the visual perception strategy from alternating fixation to suppression of activity of the squinting eye.

Key words: congenital strabismus, lateral geniculate nucleus, time course of impairment, cytochrome oxidase

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-351-357

Alekseenko Svetlana V. – PhD (in Biology), Leading Research Fellow, Vision Physiology Laboratory¹

✉ 6 Naberezhnaya Makarova, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation. Tel.: +7 (911) 221 59 68. E-mail: binocularity@yandex.ru

Shkorbatova Polina Yu. – PhD (in Biology), Research Fellow, Neuromorphology Laboratory¹

¹ Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences; 6 Naberezhnaya Makarova, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation



Агрессивное течение рассеянного склероза у подростка: описание клинического случая

Котов А.С.¹ • Матюк Ю.В.¹ • Бунак М.С.¹ • Борисова М.Н.¹ • Пантелеева М.В.¹ • Шаталин А.В.¹

В последние годы отмечается тенденция к смещению начала рассеянного склероза в сторону детского и подросткового возраста: по разным оценкам, частота дебюта заболевания ранее 18 лет составляет от 2 до 10%. У таких пациентов наиболее характерной особенностью является рецидивирующе-ремитирующее течение с полисимптомным началом. Представлен «классический» клинический случай пациентки с агрессивным течением рассеянного склероза с дебютом в подростковом возрасте, обсуждается тактика обследования и лечения.

Ключевые слова: рассеянный склероз, подростковый возраст

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-358-362

Рассеянный склероз – хроническое неврологическое заболевание, являющееся одной из самых частых причин стойкой инвалидности у людей трудоспособного возраста. Наибольшая распространенность первых клинических проявлений рассеянного склероза приходится на возраст от 20 до 40 лет. В последние годы отмечается тенденция к смещению начала рассеянного склероза в сторону детского и подросткового возраста: частота дебюта заболевания ранее 18 лет варьирует от 2 до 10%, заболевание чаще встречается у мальчиков [1–3].

Наиболее характерной особенностью у пациентов детского возраста считается рецидивирующе-ремитирующее течение с полисимптомным дебютом [4]. К самым распространенным клиническим проявлениям раннего инфантильного и инфантильного рассеянного склероза относят острую энцефалопатию с признаками многоочагового неврологического дефицита, а также остро развившийся гемипарез с одно- или

двусторонними пирамидными знаками (81% случаев). Среди других нередких неврологических проявлений в дебюте рассеянного склероза (у 30–40% пациентов) встречаются изменения ментального статуса, головная боль, рвота, стволовые расстройства, мозжечковая атаксия, менингеальные знаки [5]. При развитии рассеянного склероза в подростковом возрасте более типичны изолированные синдромы демиелинизации: сенсорный гемисиндром (64%) с моторными нарушениями или без таковых [6].

Общими особенностями клинических проявлений рассеянного склероза у детей признаны высокая частота симптомов поражения черепно-мозговых нервов в дебюте заболевания (преимущественно в виде оптических невритов, симптомов поражения глазодвигательного и лицевого нервов), выраженное преобладание ремиттирующего типа течения заболевания [7].

Клиническое наблюдение

Пациентка Б. 16 лет, страдающая миопией, впервые в мае 2014 г. отметила снижение остроты зрения правого глаза, появление ощущения «темного пятна» в правом глазу. При осмотре офтальмологом выявлена частичная атрофия диска зрительного нерва справа. В течение 7–10 дней зрение восстановилось самостоятельно до исходного уровня. В ноябре 2014 г. (через 6 месяцев) у пациентки впервые появились сильная головная боль, повышенная утомляемость, ощущение покалывания в ногах, коже шеи. В течение нескольких дней симптомы регрессировали самостоятельно. В феврале 2015 г.

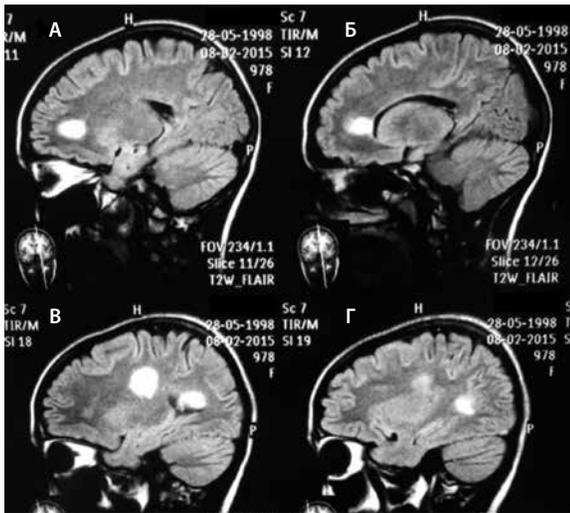


Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма пациентки Б. от 08.02.2015. Режим T2-FLAIR в сагиттальной проекции. Крупные очаги патологического магнитно-резонансного сигнала в лобных (А, Б), теменных и затылочных (В, Г) областях большого мозга

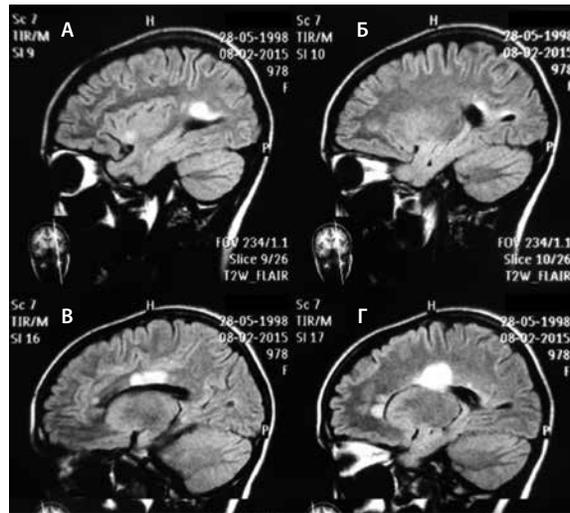


Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма пациентки Б. от 08.02.2015. Режим T2-FLAIR в сагиттальной проекции. Перивентрикулярные очаги в теменно-затылочных областях большого мозга (А, Б, Г). Очаговое поражение мозолистого тела (В)

после занятий в колледже у ребенка внезапно возникла вязкая речь, слабость правых конечностей, нарушение координации, шаткость при ходьбе. При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга от 08.02.2015 выявлены признаки очагового поражения вещества головного мозга демиелинизирующего характера с локализацией очагов в пери- и суправентрикулярном белом веществе, в субкортикальном белом веществе обоих полушарий большого мозга, а также в колоне и своде мозолистого тела (рис. 1, 2). Наиболее крупный очаг, размерами 24×20 мм, локализуется в правой теменной доле. После курса пульс-терапии метилпреднизолоном, проведенного в неврологическом отделении по месту жительства, отмечалась полная регрессия симптомов. Рано утром 02.06.2015 пациентка почувствовала онемение правой половины лица, головокружение, усиливающееся при подъеме с кровати, сопровождающееся неоднократной рвотой, не приносящей облегчения, появилась сильная головная боль. На фоне нейрометаболической терапии, проводимой в неврологическом отделении по месту жительства, положительной динамики не наблюдалось, пациентка была переведена в детское неврологическое отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

При поступлении в неврологическом статусе отмечались снижение мышечной силы в руках и ногах до 4 баллов, диффузная мышечная гипотония, оживление сухожильных рефлексов с правой руки, коленного рефлекса справа с расширением рефлексогенных зон, неустойчивость при выполнении пробы Ромберга, выполнение пальце-носовой пробы с интенцией с обеих

сторон, атактическая походка при выполнении пробы «хождение по канату», мозаичное нарушение поверхностной болевой чувствительности (гипестезия правой половины лица, дистальных отделов ног без четких границ), снижение вибрационной чувствительности в ногах до 5–6 баллов, в руках до 7 баллов, адиадохокинез, нарушение речи – смазанность, нечеткость при длительном разговоре. Выраженность инвалидизации по расширенной шкале оценки степени инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale) составила 3 балла. Данные лабораторных анализов (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи) были в пределах нормы. При проведении магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастным усилением на сериях полученных изображений головного мозга определялось многоочаговое демиелинизирующее поражение вещества головного мозга (рис. 3) с супра- и инфратенториальной локализацией очагов, вовлечение в процесс мозолистого тела и нарушение целостности гематоэнцефалического барьера – около 8 очагов накопления контраста, как гомогенно, так и по типу «кольца» и «полукольца» (рис. 4). При осмотре офтальмологом выявлена миопия средней степени обоих глаз. На оптических когерентных томограммах отмечалось уменьшение толщины внутренних слоев сетчатки правого глаза, уменьшение толщины перипапиллярных нервных волокон в нижнем и носовом квадрантах справа и в нижнем квадранте слева (рис. 5).

После сопоставления данных клинической картины пациентки (наличие четырех обострений) и результатов магнитно-резонансной томографии

Котов Алексей Сергеевич – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей, заведующий детским неврологическим отделением по разделу «Наука»¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 681 56 10. E-mail: alex-013@yandex.ru

Матюк Юлия Владимировна – врач-невролог¹

Бунак Марк Сергеевич – мл. науч. сотр. рентгенологического отделения¹

Борисова Марина Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. детского неврологического отделения¹

Пантелеева Маргарита Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. детского неврологического отделения¹

Шаталин Андрей Владимирович – врач-невролог¹

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

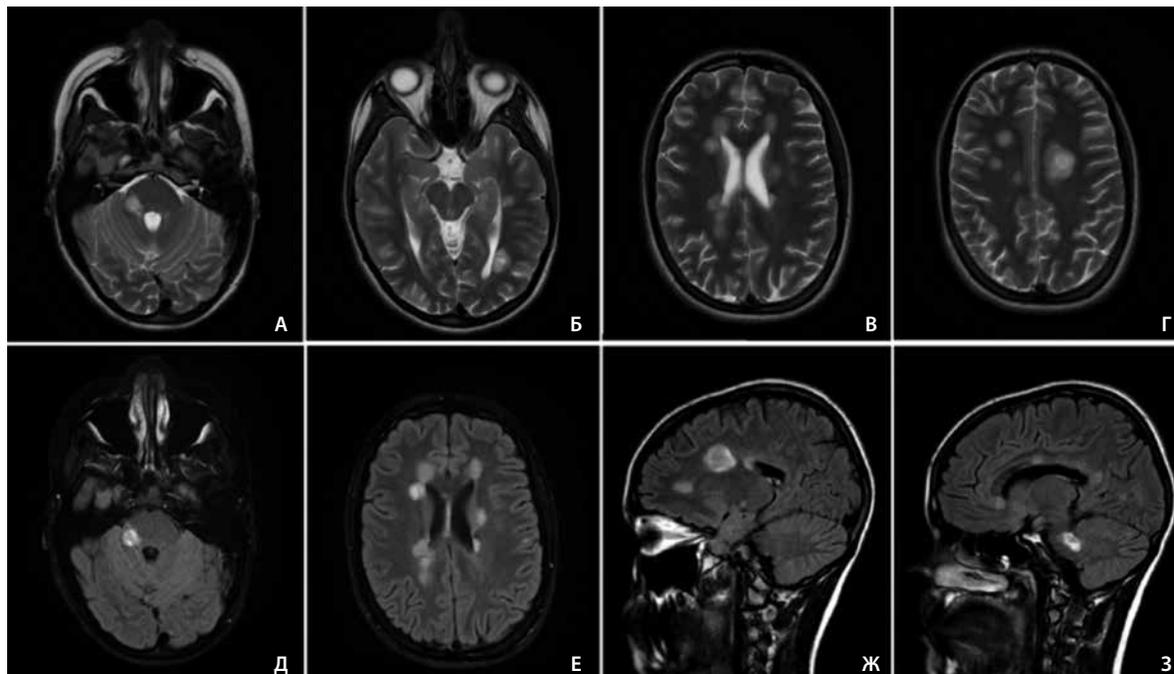


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма пациентки Б. от 19.06.2015. Аксиальная и сагиттальная плоскости, режимы T2-ВИ (А, Б, В, Г) и T2-FLAIR (Д, Е, Ж, З). Множественные очаги изоинтенсивного и гипоинтенсивного магнитно-резонансного сигнала с умеренной фокальной инфильтрацией с локализацией в левой средней мозжечковой ножке (А), правой теменной доле перивентрикулярно боковому желудочку (Б), лобных долях паравентрикулярно боковым желудочкам (В), субкортикально (Г). Множественные гиперинтенсивные очаги с локализацией в левой средней мозжечковой ножке (Д), лобных долях паравентрикулярно боковым желудочкам (Е) максимальными размерами до 23 × 22 мм (Ж), в своде, валике и колене мозолистого тела (З)

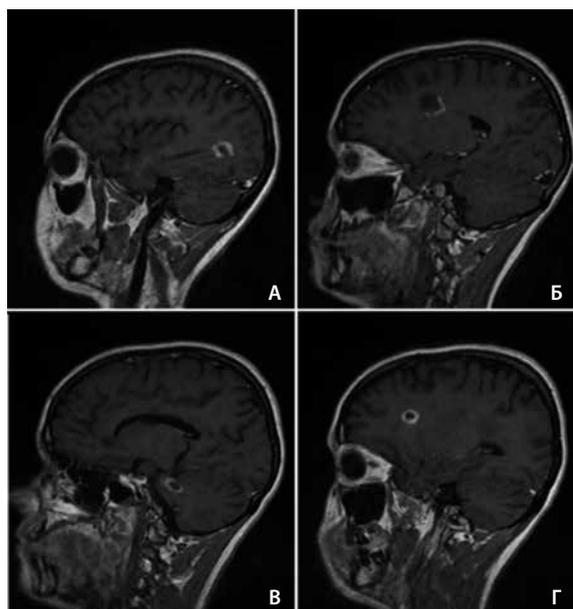


Рис. 4. Магнитно-резонансная томограмма пациентки Б. от 19.06.2015. Режим T1-ВИ в сагиттальной проекции с внутривенным контрастным усилением. Накопление контрастного вещества супратенториально по типу «кольца» (А), «полукольца» (Б), по типу «кольца» в правой средней ножке мозжечка (В), правой лобной доле (Г)

(множественные очаги демиелинизации суправентрикулярной, инфратенториальной, юкстакортикальной локализации с нарушением гематоэнцефалического барьера) с диагностическими критериями Макдональда, пересмотренными в 2010 г. [8], был установлен диагноз «рассеянный склероз, ремиттирующее течение, обострение». Дальнейшая тактика ведения таких пациентов предусматривает назначение препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), первой линии. Доказана эффективность назначения у детей препаратов интерферона бета [3, 9–11]. Учитывая возраст ребенка, наличие частых обострений (четыре обострения в год), пациентке назначен препарат интерферон бета-1b 44 мкг подкожно 3 раза в неделю. Дальнейшая тактика ведения пациентки предусматривает мониторинг эффективности назначенного ПИТРС (наблюдение, контроль при помощи магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастированием, оптической когерентной томографии) и, при необходимости, коррекцию иммуномодулирующей терапии [12].

Заключение

ПИТРС снижают количество и выраженность обострений, замедляют прогрессирование заболева-

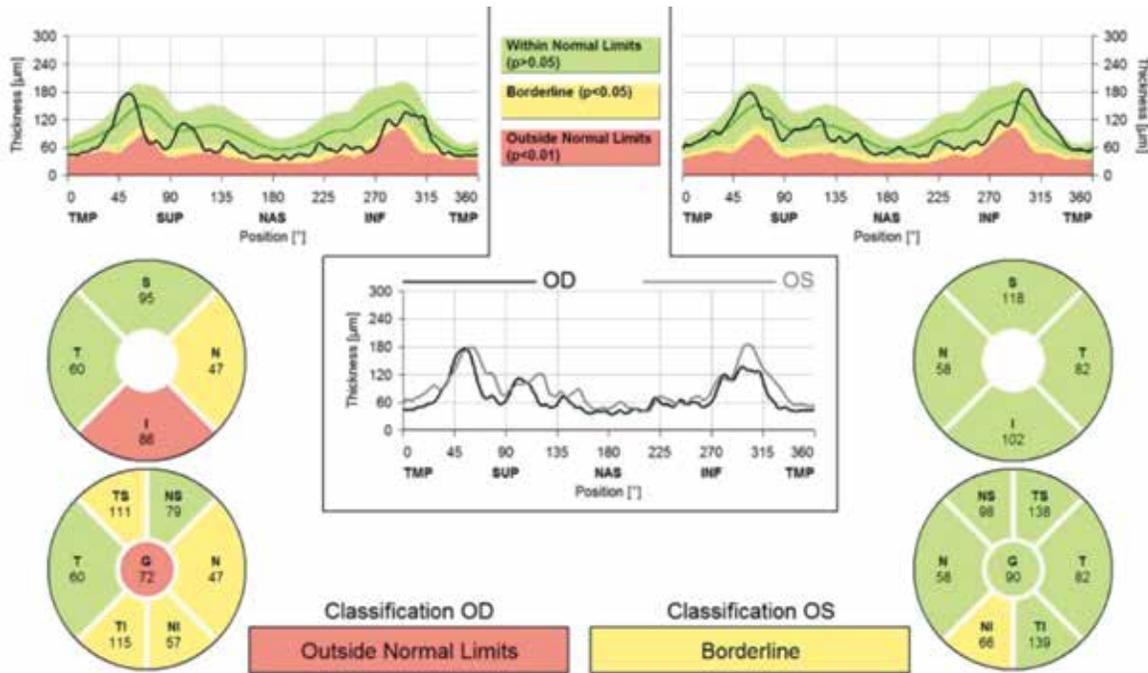


Рис. 5. Оптическая когерентная томограмма пациентки Б. от 16.06.2015. Красным выделены зоны аномального снижения толщины нервных волокон, желтым – пограничные значения

ния, их раннее назначение позволяет в большей мере уменьшить степень инвалидизации у больных рассеянным склерозом [13, 14]. В связи с этим большое значение имеет раннее выявление больных рассеянным склерозом, особенно в детском

и подростковом возрасте. В рассмотренном клиническом примере у пациентки Б. 16 лет с агрессивным течением рассеянного склероза с частыми обострениями назначение ПИТРС позволит улучшить отдаленный прогноз заболевания. ☺

Литература

- Ghezzi A, Banwell B, Boyko A, Amato MP, Anlar B, Blinkenberg M, Boon M, Filippi M, Jozwiak S, Ketelslegers I, Kornek B, Lim M, Lindstrom E, Nadj C, Neuteboom R, Rocca MA, Rostasy K, Tardieu M, Wassmer E, Catsman-Berrevoets C, Hintzen R. The management of multiple sclerosis in children: a European view. *Mult Scler.* 2010;16(10):1258–67. doi: 10.1177/1352458510375568.
- Inaloo S, Haghbin S. Multiple sclerosis in children. *Iran J Child Neurol.* 2013;7(2):1–10.
- Ghezzi A. Therapeutic strategies in childhood multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2010;3(4):217–28. doi: 10.1177/1756285610371251.
- Шамова ТМ, Лебеико ТЯ, Гордеев ЯЯ. Рассеянный склероз у детей и подростков. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2012;1(1):99–101.
- Huppke B, Ellenberger D, Rosewich H, Friede T, Gärtner J, Huppke P. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty. *Eur J Neurol.* 2014;21(3):441–6. doi: 10.1111/ene.12327.
- Bigi S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *J Child Neurol.* 2012;27(11):1378–83. doi: 10.1177/0883073812452784.
- Reinhardt K, Weiss S, Rosenbauer J, Gärtner J, von Kries R. Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture – new insights from the nationwide German surveillance (2009–2011). *Eur J Neurol.* 2014;21(4):654–9. doi: 10.1111/ene.12371.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinschenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292–302. doi: 10.1002/ana.22366.
- Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, Gallo P, Marrosu G, Martinelli V, Milani N, Milanese C, Moiola L, Patti F, Pilato V, Pozzilli C, Trojano M, Zaffaroni M, Comi G; Immunomodulatory Treatment of Early onset MS Group. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Mult Scler.* 2005;11(4):420–4. doi: 10.1191/1352458505ms1206oa.
- Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi P, Capobianco M, Gallo P, La Mantia L, Marrosu MG, Martinelli V, Milani N, Moiola L, Patti F, Pozzilli C, Trojano M, Zaffaroni M, Comi G; ITEM5 (Immunomodulatory Treatment of Early-onset MS) Group. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurol Sci.* 2009;30(3):193–9. doi: 10.1007/s10072-009-0083-1.
- Tenembaum SN, Segura MJ. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology.* 2006;67(3):511–3.



12. Якушина ТИ, Лиждвой ВЮ, Василенко ИА, Андриухина ОМ, Котов СВ. Дополнительные показатели для оценки эффективности терапии рассеянного склероза (предварительные данные). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(2–2): 61–5.

13. Ziemssen T, De Stefano N, Pia Sormani M, Van Wijmeersch B, Wiendl H, Kieseier BC. Optimizing therapy early in multiple sclerosis: An evidence-based

view. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(5):460–9. doi: 10.1016/j.msard.2015.07.007.

14. Saguil A, Kane S, Farnell E. Multiple sclerosis: a primary care perspective. *Am Fam Physician*. 2014;90(9):644–52.

References

- Ghezzi A, Banwell B, Boyko A, Amato MP, Anlar B, Blinkenberg M, Boon M, Filippi M, Jozwiak S, Ketelslegers I, Kornek B, Lim M, Lindstrom E, Nadj C, Neuteboom R, Rocca MA, Rostasy K, Tardieu M, Wassmer E, Catsman-Berrevoets C, Hintzen R. The management of multiple sclerosis in children: a European view. *Mult Scler*. 2010;16(10):1258–67. doi: 10.1177/1352458510375568.
- Inaloo S, Haghbin S. Multiple sclerosis in children. *Iran J Child Neurol*. 2013;7(2):1–10.
- Ghezzi A. Therapeutic strategies in childhood multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010;3(4):217–28. doi: 10.1177/1756285610371251.
- Shamova TM, Lebeyko TYa, Gordeev YaYa. Rasseyanny skleroz u detey i podrostkov [Multiple sclerosis in children and juveniles]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2012;(1):99–101 (in Russian).
- Huppke B, Ellenberger D, Rosewich H, Friede T, Gärtner J, Huppke P. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty. *Eur J Neurol*. 2014;21(3):441–6. doi: 10.1111/ene.12327.
- Bigi S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *J Child Neurol*. 2012;27(11):1378–83. doi: 10.1177/0883073812452784.

- Reinhardt K, Weiss S, Rosenbauer J, Gärtner J, von Kries R. Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture – new insights from the nationwide German surveillance (2009–2011). *Eur J Neurol*. 2014;21(4):654–9. doi: 10.1111/ene.12371.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292–302. doi: 10.1002/ana.22366.
- Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, Gallo P, Marrosu G, Martinelli V, Milani N, Milanese C, Moiola L, Patti F, Pilato V, Pozzilli C, Trojano M, Zaffaroni M, Comi G; Immunomodulatory Treatment of Early onset MS Group. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Mult Scler*. 2005;11(4):420–4. doi: 10.1191/1352458505ms1206oa.
- Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi P, Capobianco M, Gallo P, La Mantia L, Marrosu MG, Martinelli V, Milani N, Moiola L, Patti F, Pozzilli C, Trojano M, Zaffaroni M, Comi G; ITEMS (Immunomodulatory Treatment of Early-onset MS)

Group. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurol Sci*. 2009;30(3):193–9. doi: 10.1007/s10072-009-0083-1.

11. Tenembaum SN, Segura MJ. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology*. 2006;67(3): 511–3.

12. Yakushina TI, Lizhdvoy VYu, Vasilenko IA, Andriukhina OM, Kотов SV. Dopolnitel'nye pokazateli dlya otsenki effektivnosti terapii rasseyannogo skleroza (predvaritel'nye dannye) [Additional indicators of the assessment of efficacy of disease modifying drugs (preliminary results)]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2013;113(2–2):61–5 (in Russian).

13. Ziemssen T, De Stefano N, Pia Sormani M, Van Wijmeersch B, Wiendl H, Kieseier BC. Optimizing therapy early in multiple sclerosis: An evidence-based view. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(5):460–9. doi: 10.1016/j.msard.2015.07.007.

14. Saguil A, Kane S, Farnell E. Multiple sclerosis: a primary care perspective. *Am Fam Physician*. 2014;90(9):644–52.

Aggressive course of multiple sclerosis in an adolescent: a case study

Kotov A.S.¹ • Matyuk Yu.V.¹ • Bunak M.S.¹ • Borisova M.N.¹ • Panteleeva M.V.¹ • Shatalin A.V.¹

In the last years there has been a tendency towards a shift of the onset of multiple sclerosis to childhood and adolescence. According to various estimates, its incidence at the age below 18 is in the range from 2 to 10%. The most characteristic for such patients is a relapsing remitting course with a multi symptom onset. We present a "classic"

clinical case of a female patient with an aggressive course of multiple sclerosis with the onset in the adolescence, discuss its assessment and management.

Key words: multiple sclerosis, adolescence

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-358-362

Kotov Aleksey S. – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty; Head of Department of Pediatric Neurology¹

✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 56 10.

E-mail: alex-013@yandex.ru

Matyuk Yuliya V. – MD, Neurologist¹

Bunak Mark S. – Junior Research Fellow, Department of Roentgenology¹

Borisova Marina N. – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Pediatric Neurology¹

Panteleeva Margarita V. – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Pediatric Neurology¹

Shatalin Andrey V. – MD, Neurologist¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Эпилептический статус у пациентки с энцефалитом Расмуссена

Котов А.С.¹ • Елисеев Ю.В.¹ • Семенова Е.И.¹ • Токарева Ю.В.¹ • Романова М.В.¹ • Бунак М.С.¹ • Рудакова И.Г.¹

В 1958 г. Теодор Расмуссен и его коллеги из Монреальского неврологического института сообщили о трех пациентах, страдающих от «фокальных приступов вследствие хронического локализованного энцефалита» [1]. С конца 1980-х гг. для обозначения этого заболевания был принят термин «энцефалит Расмуссена», или «синдром Расмуссена» [2].

Энцефалит Расмуссена – редкое спорадическое заболевание; данных, подтверждающих его генетическую природу, не получено [3, 4]. Несмотря на небольшую распространенность заболевания, есть возможность сделать выводы о его естественном течении [5]. Наиболее часто энцефалит Расмуссена проявляется в детстве со средним возрастом манифестации в 6 лет, у взрослых встречается гораздо реже [5].

Точная этиология заболевания неизвестна, хотя в научных публикациях обсуждалась роль вирусов и аутоиммунных реакций [6–9]. Наличие других аутоиммунных заболеваний у родственников больных энцефалитом Расмуссена подтверждает существование общих генетических факторов для этих процессов [10].

У больных энцефалитом Расмуссена выделяют следующие особенности эпилепсии:

Представлен клинический случай энцефалита Расмуссена у 24-летней женщины во время ее пребывания в стационаре. Клинические проявления сводились к клоническим двигательным расстройствам и фокальной эпилепсии. Проведенная магнитно-резонансная томография головного мозга установила уменьшение левого полушария с признаками воспаления и рубцевания. Электроэнцефалограмма показала электрофизиологические признаки эпилепсии и замедление электрической активности левой гемисферы головного мозга. Биопсия головного мозга не проводилась.

Ключевые слова: фокальная эпилепсия, энцефалит Расмуссена

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-363-368

- полиморфизм припадков у конкретного больного;
- частое возникновение кожевниковской эпилепсии;
- лекарственная резистентность приступов, особенно кожевниковской эпилепсии.

Различная семиология приступов, часто отмечаемая при длительном наблюдении за пациентом, лучше всего объясняется как «марш (из эпилептического очага) по полушарию», что подтверждено серийными нейровизуализационными исследованиями [5]. Помимо редких случаев двустороннего энцефалита Расмуссена все приступы происходят из одного полушария. По



Котов Алексей

Сергеевич – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей, заведующий детским неврологическим отделением по разделу «Наука»¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 681 56 10. E-mail: alex-013@yandex.ru

Елисеев Юрий

Вячеславович – мл. науч. сотр. неврологического отделения¹

Семенова Екатерина

Игоревна – врач неврологического отделения¹

Токарева Юлия

Владимировна – врач неврологического отделения¹

Романова Мария

Викторовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения функциональной диагностики¹

Бунак Марк

Сергеевич – мл. науч. сотр. рентгенологического отделения¹

Рудакова Ирина

Геннадьевна – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹

данным Н. Oguni и соавт., наиболее распространенными были простые парциальные моторные припадки с участием одной стороны тела (отмечались в 77% случаев), затем следовали вторичногенерализованные тонико-клонические судороги (42%), сложные парциальные приступы (19% с автоматизмами и 31% с последующим односторонним двигательным участием), постуральные приступы, вероятно, возникающие в дополнительной моторной зоне (24%), и соматосенсорные приступы (21%) [5]. Кожевниковская эпилепсия встречается у 56–92% пациентов на какой-либо стадии развития энцефалита Расмуссена [5, 11–13].

К сожалению, при проведении основных лабораторных исследований данных для достоверного подтверждения диагноза энцефалита Расмуссена не получено. Антитела GluR3 в сыворотке крови не различаются при энцефалите Расмуссена и невоспалительной эпилепсии [14–16]. Кроме того, присутствие или отсутствие антител GluR3 не определяет особенности патогенеза у пациента, соответственно, этот показатель не может использоваться для выбора или исключения специфического лечения.

При исследовании цереброспинальной жидкости в 50% случаев количество клеток и уровень белка при энцефалите Расмуссена остаются в пределах нормы. В остальных наблюдениях отмечается увеличение количества клеток (16–70 кл/мкл, преимущественно лимфоциты) и/или повышенное содержание белка (50–100 мг/дл) [4, 12, 17]. Таким образом, стандартные тесты цереброспинальной жидкости не подходят для исключения и верификации энцефалита Расмуссена. Серологические тесты цереброспинальной жидкости, как правило, применяются для исключения инфицирования центральной нервной системы известными нейротропными агентами.

Энцефалит Расмуссена диагностируется при наличии всех обязательных критериев и двух из трех дополнительных [18]. К обязательным критериям относят:

1) клинические: фокальные приступы (с кожевниковской эпилепсией или без нее) и односторонний корковый дефицит;

2) электроэнцефалографические: односторонняя медленная активность с эпилептиформной активностью или без таковой и одностороннее начало приступов;

3) магнитно-резонансные томографические: односторонняя фокальная корковая атрофия в сочетании как минимум с одним из признаков – гиперинтенсивный сигнал от серого или белого

вещества в T2/FLAIR режимах или гиперинтенсивный сигнал/атрофия головки хвостатого ядра с ипсилатеральной стороны.

В качестве дополнительных критериев выделяют следующие:

1) клинические: кожевниковская эпилепсия или прогрессирующий односторонний корковый дефицит;

2) магнитно-резонансные томографические: прогрессирующая односторонняя корковая атрофия;

3) гистологические: T-клеточный энцефалит с активированными микроглиальными клетками (обычно, но не всегда в форме узелков) и реактивным астроглиозом.

Наличие множественных паренхиматозных макрофагов, В-клеток, плазмочитов и вирусных включений исключает диагноз энцефалита Расмуссена. У большинства больных с длительностью заболевания более 1 года дифференциальный диагноз несложен.

Описание клинического случая и обсуждение

Пациентка К. 24 лет поступила в реанимационное отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 05.05.2015 в состоянии оглушения на 28-й неделе беременности. Во время осмотра отмечалось тоническое напряжение в правых конечностях, подергивания правых конечностей продолжительностью до 1 минуты без потери сознания. Сухожильные рефлексы живые, D=S. Рефлекс Бабинского с двух сторон. Сила мышц рук: D=1, S=3; ног – D=2, S=3. Правосторонний гемипарез с преимущественным вовлечением рук. Дистоническая установка пальцев правой кисти, гиперкинезы и миоклонус в правой руке и менее выраженные в правой ноге, усиливающиеся при целенаправленных движениях.

Со слов больной, примерно с 18 лет у нее появились эпизодические проблемы с речью: затруднения в подборе слов, возникающие на фоне волнения. В 2011 г. (в возрасте 20 лет) мужем ночью был замечен приступ: отсутствие контакта, взгляд, устремленный в одну точку в течение двух минут. Через 6 месяцев после этого развился первый судорожный приступ во сне. В 2014 г. на фоне эмоциональной ситуации (собеседование по поводу трудоустройства) развился эпизод «ступора», продолжавшийся несколько часов. По наблюдениям брата пациентка была заторможена, онемела правая половина лица и правые конечности, периодически смотрела

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



в одну точку и не реагировала на обращение, была непровольная уринация. После этого приступа нарушилась речь (дисфазия, трудности в подборе слов) и сохранялась неловкость в правой руке. С октября 2014 г. состоит на учете у эпилептолога. Назначена терапия ламотриджином и вальпроатом. При обследовании обнаружен очаг кистозно-глиозной трансформации в левом полушарии головного мозга. В 2014 г. на электроэнцефалограмме выявлялась региональная эпилептиформная активность (рис. 1).

Во второй половине марта 2015 г. на фоне беременности появились нарастающие по частоте парциальные моторные приступы с выключением сознания, фаринго-оральными автоматизмами и клоническими подергиваниями правых конечностей и правой половины лица, ухудшилась речь. С 29.04.2015 приступы приняли ритмичный непрерывный характер, повторялись с перерывами 1–3 минуты и чаще. Пятого мая 2015 г. пациентка поступила в реанимационное отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. На следующий день по экстренным показаниям было произведено кесарево сечение.

По результатам лабораторно-инструментальных исследований в клиническом анализе крови обращали на себя внимание снижение гемоглобина до 106 г/л, увеличение количества лейкоцитов до $12,8 \times 10^9/\text{л}$. При биохимическом исследовании крови выявлено снижение альбумина до 32 г/л, железа до 3,8 мкмоль/л, увеличение содержания аланинаминотрансферазы до 50 ед/л, аспартатаминотрансферазы до 189 ед/л, креатинфосфокиназы до 4359 ед/л.

При энцефалите Расмуссена выделяют три стадии развития заболевания. Первоначально возникает довольно неспецифический «продромальный период» с относительно низкой частотой приступов и легким гемипарезом. Его средняя продолжительность – 7 месяцев (от 0 месяцев до 8 лет). После этого развивается «острая стадия» болезни, в $\frac{1}{3}$ случаев выступающая начальным клиническим проявлением. Для нее типичны частые припадки, в основном простые парциальные моторные приступы, нередко – кожевниковская эпилепсия. Неврологический дефицит характеризуется прогрессирующим гемипарезом, гемипарезом, когнитивными нарушениями и, в случае если страдает доминантное полушарие, афазией [5]. Средняя продолжительность этой стадии составляет 8 месяцев. После этого пациенты переходят в «резидуальную» стадию с перманентным неврологическим дефицитом и множеством приступов, менее частых,

чем в острой стадии. Отметим, что не у всех пациентов на этой стадии развивается гемиплегия [11]. Большие различия в продолжительности стадий заболевания указывают на высокую изменчивость скорости и тяжести деструктивного процесса у разных пациентов. Для клинического мониторинга развития заболевания наиболее полезным маркером считается гемипарез, так как он обнаруживается с наибольшей постоянностью и поддается клинической оценке даже у детей. Поскольку гемипарез может усугубляться преходящим постиктальным парезом у больных с моторными припадками, необходимо проводить обследование в динамике, особенно в периоды урежения приступов. Это имеет значение для надежной оценки степени постоянной моторной дисфункции. Наряду с этим рекомендуется периодическая оценка нервно-психической деятельности для выявления когнитивных нарушений, что важно в случаях без явных гемипарезов [15].

Таким образом, учитывая общепринятое течение заболевания у описываемой нами пациентки, можно выделить следующие стадии: продромальный период начиная с 2014 г., проявившийся дисфазией и неловкостью в правой руке, и острую стадию, развившуюся на фоне беременности в апреле 2015 г., с частыми приступами и правосторонним гемипарезом.



Рис. 1. Электроэнцефалограмма пациентки К. от 15.09.2014. Эпилептиформная активность в виде комплексов «острая – медленная волна», преобладающая в левых отведениях с акцентом в левой лобной области на фоне диффузно измененного основного ритма

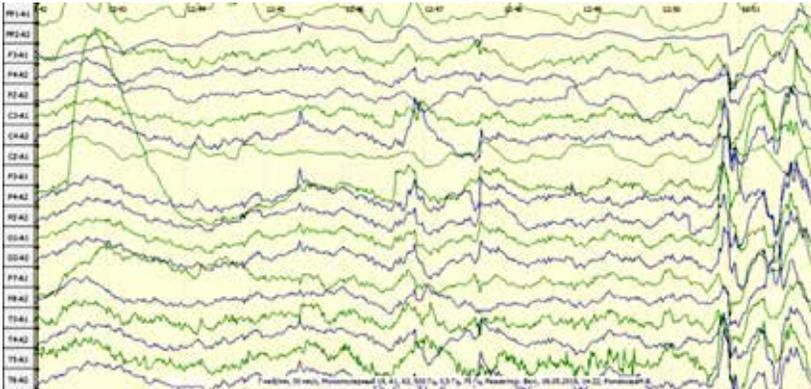


Рис. 2. Электроэнцефалограмма пациентки К. от 06.05.2015. Эпилептиформная активность в виде продолженного регионального замедления в ритме тета с включением единичных комплексов «острая – медленная волна», острых волн в левой лобной и височной областях

Была проведена рентгеновская компьютерная томография головного мозга и шеи с контрастированием. Отмечены изменения в веществе левой гемисферы с наличием участков и зон пониженной плотности, с расширением левого бокового желудочка, левой силвиевой щели, вероятно, обусловленные длительно текущим процессом. Исключить на этом фоне наличие участков «свежей» ишемии не представлялось возможным (предел метода). Данных за интракраниальное кровоизлияние, окклюзию, стеноз и диссекцию брахиоцефальных артерий не получено.

На электроэнцефалограмме регистрировалось продолженное замедление слева, перемежающееся эпилептиформной активностью (рис. 2).

По данным Т. Granata и соавт. [12] и P.I. Andrews и соавт. [19], уже через 4 месяца после дебюта заболевания у пациентов на электроэнцефалограмме выявляются пролонгированные изменения: полиморфные дельта-волны в пораженной гемисфере, преимущественно в центральной и височной областях, а также эпилептическая активность. С прогрессированием заболевания происходит снижение основной активности на электроэнцефалограмме с персистирующей эпилептической активностью. У большинства пациентов отмечается контралатеральная асинхронная медленноволновая активность и эпилептиформные разряды.

В целом на энцефалит Расмуссена указывают следующие электроэнцефалографические признаки: нарушение фоновой активности и сонные веретёна, фокальная медленная активность, мультифокальные икталные разряды и субклинические икталные разряды. Исходя из этого, можно сделать вывод, что электроэнцефалографическое исследование может

способствовать ранней диагностике энцефалита Расмуссена.

В мае 2015 г. проведено магнитно-резонансное исследование головного мозга (рис. 3), которое выявило прогрессирование патологических изменений в левой гемисфере и демонстрировало отрицательную динамику в сравнении с предыдущими исследованиями от 2013 и 2014 гг.

В ряде исследований были опубликованы последовательные данные магнитно-резонансной томографии нескольких пациентов с энцефалитом Расмуссена. Оказалось, что в течение первых 4 месяцев после начала болезни у большинства пациентов возникает одностороннее расширение желудочков, наиболее заметное в островковой и околоостровковой области, с повышением коркового или подкоркового сигнала в T2/FLAIR режимах. В большинстве случаев наблюдалась атрофия ипсилатеральной головки хвостатого ядра. У некоторых пациентов временно выявлялся фокальный корковый отек при ранних сканированиях. Впоследствии наблюдалось распространение изменения сигнала и атрофии в пределах пострадавших полушарий [12, 20].

После консультации эпилептолога 06.05.2015 пациентке был установлен диагноз «энцефалит Расмуссена. Рефрактерный статус парциальных моторных приступов» (вероятнее всего сочетание эпилептических и острых симптоматических приступов на фоне текущего аутоиммунного процесса в центральной нервной системе), рекомендована терапия: вальпроат натрия 3000 мг в сутки, леветирацетам 500 мг внутривенно 2 раза в 1-й день и по 1000 мг внутривенно со 2-го дня через инфузомат, медикаментозная седация пропофолом, пульс-терапия метилпреднизолоном: 1-й и 2-й день – 1000 мг внутривенно, 3-й и 4-й день – 750 мг внутривенно, 5-й и 6-й день – 500 мг внутривенно, 7-й и 8-й день – 250 мг внутривенно. Далее – перевод на пероральный прием преднизолона вместе с препаратами калия 3 г/сут и омепразола дважды в день.

Первого июня 2015 г. после купирования статуса парциальных моторных (тонико-клонических и миоклонических) приступов в правых конечностях пациентка была переведена в неврологическое отделение.

В результате лечения отмечалась положительная динамика. На момент выписки в клинической картине сохранялась слабость в правых конечностях, правосторонняя гемигипалгезия. Для дальнейшего лечения рекомендовано: вальпроат натрия 3000 мг/сут, окскарбазепин 1200 мг/сут,

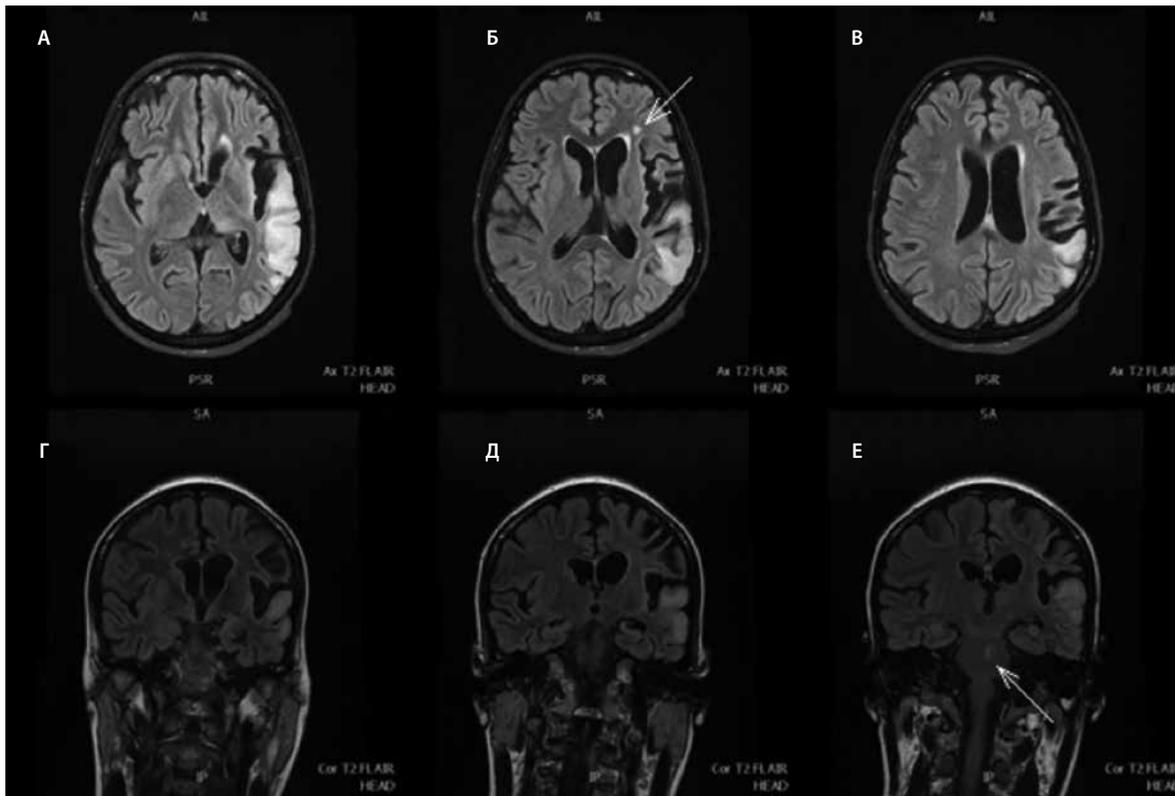


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма пациентки К. от 06.05.2015. Режим T2/FLAIR в аксиальной (А, Б, В) и коронарной (Г, Д, Е) проекциях. На серии изображений преимущественно в левой височной и теменной областях выявляются атрофические изменения вещества большого мозга с визуализацией зоны патологического магнитно-резонансного сигнала (глиоз), повторяющей форму извилин. Очаговое поражение левой лобной доли (Б, стрелка) и моста (Е, стрелка)

преднизолон 60 мг/сут через день с последующим снижением дозы.

Лечение энцефалита Расмуссена направлено на две цели: прекращение эпилептических приступов и остановку прогрессирования неврологического дефицита (атрофии головного мозга). В связи с этим применяются антиэпилептические препараты и кетогенная диета, однако в большинстве случаев эти методы малоэффективны. В 2008 г. для лечения кожевниковской эпилепсии предложена транскраниальная магнитная стимуляция, которая на непродолжительное время способна остановить припадки [18]. Лечение больных энцефалитом Расмуссена также включает противовирусные препараты, плазмаферез, иммуноадсорбцию, иммуносупрессию (глюкокортикоиды и др.) и иммуномодуляцию (внутривенный иммуноглобулин). Из-за отсутствия достаточного количества исследований в настоящее время не существует устоявшейся тактики лечения [6].

При наличии резистентных к терапии припадков, сочетающихся со стойким неврологическим

дефицитом (гемиплегия, афазия), показано хирургическое лечение – удаление или перерезка связей пораженной части мозга (анатомическая или функциональная гемисферэктомия).

Заключение

Учитывая особенности течения заболевания и наличие у пациентки обязательных критериев диагностики энцефалита Расмуссена в виде парциальных моторных приступов, правостороннего гемипареза, эпилептиформной активности и регионального замедления в тета-ритме в левой лобной и височной областях, кистозно-глиозных изменений в левой височно-теменной области и очаговых изменений в левом полушарии большого мозга и моста по данным магнитно-резонансной томографии, а также двух из трех дополнительных критериев в виде кожевниковской эпилепсии и отрицательной динамики по данным магнитно-резонансной томографии, диагноз энцефалита Расмуссена правомочен. ©



Литература / References

- Rasmussen T, Olszewski J, Lloyd-Smith D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology*. 1958;8(6):435–45.
- Piatt JH Jr, Hwang PA, Armstrong DC, Becker LE, Hoffman HJ. Chronic focal encephalitis (Rasmussen syndrome): six cases. *Epilepsia*. 1988;29(3):268–79. doi: 10.1111/j.1528-1157.1988.tb03717.x.
- Andermann E, Oguni H, Guttman RD, Osterland CK, Antel JP, Eeg-Oloffson O. Genetic aspects of chronic encephalitis. In: Andermann F, editor. *Chronic encephalitis and epilepsy. Rasmussen's syndrome*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1991. p. 167–75.
- Grenier Y, Antel JP, Osterland CK. Immunologic studies in chronic encephalitis of Rasmussen. In: Andermann F, editor. *Chronic encephalitis and epilepsy. Rasmussen's syndrome*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1991. p. 125–34.
- Oguni H, Andermann F, Rasmussen TB. The natural history of the syndrome of chronic encephalitis and epilepsy: a study of the MRI series of forty-eight cases. In: Andermann F, editor. *Chronic encephalitis and epilepsy. Rasmussen's syndrome*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1991. p. 7–35.
- Bien CG, Elger CE, Wiendl H. Advances in pathogenic concepts and therapeutic agents in Rasmussen's encephalitis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2002;11(7):981–9. doi: 10.1517/13543784.11.7.981.
- Bahi-Buisson N, Nabbout R, Plouin P, Bulteau C, Delalande O, Hertz Pannier L, Dulac O, Chiron C. Recent advances in pathogenic concepts and therapeutic strategies in Rasmussen's encephalitis. *Rev Neurol (Paris)*. 2005;161(4):395–405.
- McLachlan RS, Girvin JP, Blume WT, Reichman H. Rasmussen's chronic encephalitis in adults. *Arch Neurol*. 1993;50(3):269–74. doi: 10.1001/archneur.1993.00540030035011.
- Freeman JM. Rasmussen's syndrome: progressive autoimmune multi-focal encephalopathy. *Pediatr Neurol*. 2005;32(5):295–9. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.12.002.
- Kinay D, Bebek N, Vanli E, Gurses C, Gokyigit A, Andermann F. Rasmussen's encephalitis and Behcet's disease: autoimmune disorders in first degree relatives. *Epileptic Disord*. 2008;10(4):319–24. doi: 10.1684/epd.2008.0228.
- Bien CG, Widman G, Urbach H, Sassen R, Kuczaty S, Wiestler OD, Schramm J, Elger CE. The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain*. 2002;125(Pt 8):1751–9. doi: http://dx.doi.org/10.1093/brain/awf176.
- Granata T, Gobbi G, Spreafico R, Vigeveno F, Capovilla G, Ragona F, Freri E, Chiapparini L, Bernasconi P, Giordano L, Bertani G, Casazza M, Dalla Bernardina B, Fusco L. Rasmussen's encephalitis: early characteristics allow diagnosis. *Neurology*. 2003;60(3):422–5.
- Honavar M, Janota I, Polkey CE. Rasmussen's encephalitis in surgery for epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 1992;34(1):3–14. doi: 10.1111/j.1469-8749.1992.tb08558.x.
- Watson R, Jiang Y, Bermudez I, Houlihan L, Clover L, McKnight K, Cross JH, Hart IK, Roubertie A, Valmier J, Hart Y, Palace J, Beeson D, Vincent A, Lang B. Absence of antibodies to glutamate receptor type 3 (GluR3) in Rasmussen encephalitis. *Neurology*. 2004;63(1):43–50.
- Mantegazza R, Bernasconi P, Baggi F, Spreafico R, Ragona F, Antozzi C, Bernardi G, Granata T. Antibodies against GluR3 peptides are not specific for Rasmussen's encephalitis but are also present in epilepsy patients with severe, early onset disease and intractable seizures. *J Neuroimmunol*. 2002;131(1–2):179–85. doi: 10.1016/S0165-5728(02)00261-8.
- Wiendl H, Bien CG, Bernasconi P, Fleckenstein B, Elger CE, Dichgans J, Mantegazza R, Melms A. GluR3 antibodies: prevalence in focal epilepsy but no specificity for Rasmussen's encephalitis. *Neurology*. 2001;57(8):1511–4.
- Dulac O, Robain O, Chiron C, Plouin P, Pinel JF, Vigeveno F. High-dose steroid treatment of epilepsy partialis continua due to chronic focal encephalitis. In: Andermann F, editor. *Chronic encephalitis and epilepsy. Rasmussen's syndrome*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1991. p. 193–9.
- Rotenberg A, Depositaro-Cabacar D, Bae EH, Harini C, Pascual-Leone A, Takeoka M. Transient suppression of seizures by repetitive transcranial magnetic stimulation in a case of Rasmussen's encephalitis. *Epilepsy Behav*. 2008;13(1):260–2. doi: 10.1016/j.yebeh.2007.12.022.
- Andrews PI, McNamara JO, Lewis DV. Clinical and electroencephalographic correlates in Rasmussen's encephalitis. *Epilepsia*. 1997;38(2):189–94. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01096.x.
- Chiapparini L, Granata T, Farina L, Ciceri E, Erbetta A, Ragona F, Freri E, Fusco L, Gobbi G, Capovilla G, Tassi L, Giordano L, Viri M, Dalla Bernardina B, Spreafico R, Savoirdo M. Diagnostic imaging in 13 cases of Rasmussen's encephalitis: can early MRI suggest the diagnosis? *Neuroradiology*. 2003;45(3):171–83. doi: 10.1007/s00234-002-0923-7.

Status epilepticus in a patient with Rasmussen's encephalitis

Kotov A.S.¹ • Eliseev Yu.V.¹ • Semenova E.I.¹ • Tokareva Yu.V.¹ • Romanova M.V.¹ • Bunak M.S.¹ • Rudakova I.G.¹

We describe clinical case of Rasmussen's encephalitis in a 24-year-old woman that occurred during her hospital stay. Its clinical manifestations included a clonic movement disorder and partial epilepsy. Brain magnetic resonance imaging study showed shrinkage of her left hemisphere with signs of inflammation and scarring. An electroencephalography showed the

electrophysiological characteristics of epilepsy and slowing down of the left hemisphere activity. Brain biopsy was not provided.

Key words: epilepsia partialis continua, Rasmussen's encephalitis

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-363-368

Kotov Aleksey S. – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty; Head of Department of Pediatric Neurology¹
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 56 10.
E-mail: alex-013@yandex.ru

Eliseev Yuriy V. – Junior Research Fellow, Department of Neurology¹

Semenova Ekaterina I. – MD, Neurologist, Department of Neurology¹

Tokareva Yuliya V. – MD, Neurologist, Department of Neurology¹

Romanova Mariya V. – MD, PhD, Research Fellow, Department of Functional Diagnosis¹

Bunak Mark S. – Junior Research Fellow, Department of Roentgenology¹

Rudakova Irina G. – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Оптимизация реабилитационного процесса у пациента в остром периоде инсульта на основе механотерапии и когнитивной стимуляции с использованием планшетных технологий

Шергешев В.И.¹ • Плясова Ю.В.¹ • Котов С.В.¹ • Исакова Е.В.¹ • Сташук Г.А.¹

Шергешев Вадим Иосифович – аспирант кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Плясова Юлия Владимировна – аспирант кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, профессор, руководитель неврологического отделения, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Исакова Елена Валентиновна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. неврологического отделения, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 631 74 32.
E-mail: isakovael@mail.ru

Сташук Галина Александровна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. рентгенологического отделения, профессор кафедры лучевой диагностики факультета усовершенствования врачей¹

Перспективным методом реабилитации когнитивных нарушений после инсульта представляется использование физических упражнений и компьютерных стимулирующих программ. В статье представлены результаты комплексного реабилитационного лечения пациента 58 лет в остром периоде ишемического инсульта с гемипарезом и умеренными когнитивными нарушениями. Оптимизированный подход включал циклическую механотерапию в комбинации с самостоятельной когнитивной тренировкой – занятиями с использованием компьютерных стимулирующих программ и планшетных технологий. Динамика когнитивных и двигательных

нарушений определялась на основе количественных шкал для оценки функции движения и нейропсихологического статуса. После курса лечения отмечено значительное улучшение субъективного состояния пациента, а также когнитивных и двигательных функций по всем оценочным шкалам.

Ключевые слова: постинсультные когнитивные нарушения, реабилитация когнитивных нарушений, компьютерные тренировочные программы, планшетные технологии, механотерапия

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-369-375

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Инсульт – вторая ведущая причина смерти и третья причина инвалидности населения в мире [1]. В последние годы во многих экономически развитых странах уменьшилась заболеваемость инсультом в результате внедрения профилактических программ, а именно за счет лучшего контроля артериального давления и отказа от курения. В течение двух десятилетий отмечается снижение стандартизованных по возрасту показателей смертности в результате инсульта, что связано с развитием интервенционных методов реперфузии при остром инсульте, широко-масштабным внедрением специализированных мультидисциплинарных подходов в инсультных блоках. Однако, несмотря на отчетливые положительные тенденции, экономические и социальные последствия инсульта по-прежнему значительны. В частности, традиционно высоким остается показатель инвалидизации.

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире 5 из 15 миллионов пациентов с инсультом становятся инвалидами [2]. В долгосрочной перспективе, согласно результатам ряда исследований, до 74% пациентов, перенесших инсульт, не имеют возможности самообслуживания, в повседневной жизни им приходится полагаться на помощь окружающих, родственников, персонала для удовлетворения самых основных потребностей – питание, туалет, уход за собой, передвижение и др. [3].

Когнитивные нарушения наряду с двигательными расстройствами признаны основным фактором, определяющим инвалидизацию после инсульта [4]. Метаанализ исследований, опубликованных в период с 1950 по 2009 г., охвативший 7511 случаев инсульта, показал, что деменция имела место у 10% еще до первого инсульта, у 10% в течение года после первого инсульта и более чем у трети больных после повторного острого нарушения мозгового кровообращения, независимо от количества и тяжести сосудистых факторов риска [5, 6]. Есть данные о развитии деменции у 30% больных уже в первые три месяца с момента инсульта [7]. Взаимосвязь между когнитивными нарушениями и инсультом представляется сложной, до сих пор неясны многие аспекты. Тем не менее многочисленные исследования, проведенные в последние 20–30 лет, обозначили, что распространенность когнитивных нарушений после инсульта, особенно повторного, высока, и демографические факторы, такие как возраст, образование, род занятий до инсульта, а также наличие гипертонии, соблюдение диеты

и физическая активность играют существенную роль [8].

Постинсультные когнитивные нарушения характеризуются значительным разнообразием. Они могут быть связаны с фокальным поражением определенной зоны васкуляризации вещества головного мозга, например, агнозия, апраксия, афатические расстройства, амнестические нарушения. В большинстве же случаев помимо очаговых расстройств наблюдаются многофункциональные нарушения, обусловленные диффузным поражением, затрагивающим различные структуры. Клиническая симптоматика при этом различается, но определяющим проявлением при постинсультном сосудистом когнитивном нарушении выступает снижение внимания, нейродинамических характеристик и исполнительных функций. В том числе затрагиваются важнейшие процессы, которые имеют значение для целенаправленного поведения и реагирования на новые события и ситуации – планирование, инициирование, переключение с одного вида деятельности на другой, организация, торможение, принятие решений, самоконтроль. Как показывают исследования, большое число больных после черепно-мозговой травмы, включая 75% перенесших инсульт, испытывают именно «исполнительную» дисфункцию. Она снижает способность восстановления независимости в повседневной деятельности (шкала ADL – Activity of Daily Living), в частности, когда альтернативные стратегии движения необходимы для компенсации слабости конечностей. Наличие постинсультных когнитивных нарушений ассоциируется с плохим функциональным исходом [9, 10].

Для предотвращения прогрессирования когнитивных нарушений после инсульта широко используют методы вторичной профилактики, включающие в себя коррекцию сосудистых факторов риска и антитромбоцитарную терапию. Среди нефармакологических методов внимание уделяется когнитивной реабилитации и физической активности [4]. Однако в применении разнообразных методов и доказательствах их эффективности остается еще много неясных и спорных аспектов. С современных позиций особенно интересным представляется использование реабилитационных методов, оказывающих влияние и на когнитивную, и на двигательную системы, потенцируя положительное воздействие на процессы восстановления нарушенных функций [11].

Клиническое наблюдение

Пациент Р. 58 лет находился на лечении в неврологическом отделении для больных с острым нарушением



мозгового кровообращения с диагнозом «ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии на фоне атеросклероза сосудов головного мозга, гипертонической болезни III степени. Правосторонний гемипарез. Когнитивные нарушения».

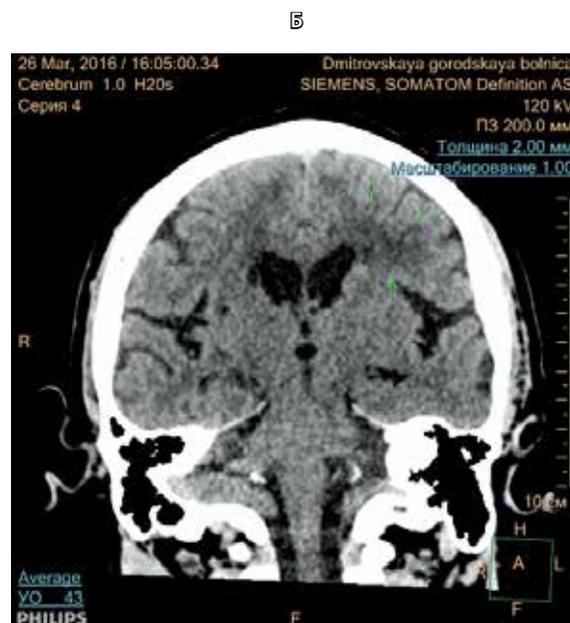
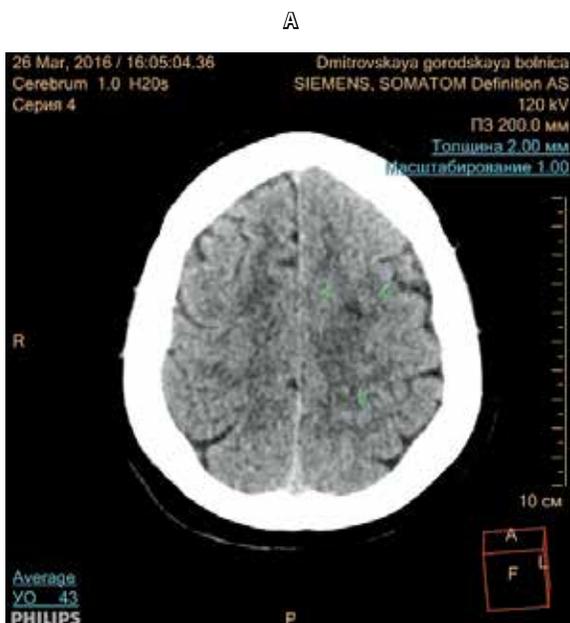
При поступлении пациент предъявлял жалобы на слабость в правых конечностях. С его слов, указанные симптомы возникли утром, после чего он был госпитализирован бригадой скорой медицинской помощи в первичное сосудистое отделение. В анамнезе – артериальная гипертония в течение 10 лет, принимал лозартан 50 мг, аторвастатин 10 мг.

Состояние пациента при поступлении оценено как средней степени тяжести, что было обусловлено неврологической патологией. Была проведена оценка соматического статуса. Кожа и видимые слизистые оболочки физиологической окраски. Отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Перкуторно отмечался легочный звук. Частота дыхательных движений составляла 13 в минуту. Тоны сердца были приглушены, ритмичны, пульс удовлетворительного наполнения. Артериальное давление 230/140 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 82 в минуту. Язык влажный, не обложен, следов прикуса не выявлено. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, участвует в дыхании. Печень за краем реберной дуги. Физиологические отправления в норме.

Неврологический статус: сознание ясное (15 баллов по шкале Глазго); общемозговые симптомы отсутствуют; менингеальные симптомы отсутствуют. Пациент доступен вербальному контакту. Ориентирован в месте, времени и собственной личности. Афазии, агнозии, апраксии нет. Корковая

дизартрия. Психотической симптоматики нет. Глазные щели равные (D=S). Движения глазных яблок в полном объеме. Форма и величина зрачков одинаковы на обоих глазах (D=S), зрачки округлой формы. Прямая и содружественная фотореакции живые, одинаковые (OD=OS). Реакция при конвергенции и аккомодации сохранена. Акт конвергенции не нарушен. Нистагма нет. Роговичные рефлексы сохранены, расстройств чувствительности на лице нет. Вкус сохранен. Сглажена правая носогубная складка, мимические пробы выполняет удовлетворительно. Мягкое нёбо фонировано. Фокация и глотание не нарушены. Рефлекс с мягкого нёба и задней стенки глотки сохранен. Язык по средней линии. Двигательные функции: правосторонний центральный гемипарез (сила в руке – 3 балла, сила в ноге – 3 балла). Сухожильные и периостальные рефлексы с рук и ног D>S, живые. Отмечается повышение мышечного тонуса по спастическому типу в правых конечностях. Симптом Бабинского справа. Рефлексы орального автоматизма: Маринеску – Радовичи. Координация движений: пальце-носовую пробу выполняет удовлетворительно слева, справа не выполняет из-за пареза; пяточно-коленную пробу выполняет удовлетворительно слева, справа не выполняет из-за пареза. Отмечается левосторонняя гемигипестезия болевой и температурной чувствительности. Тазовые функции: контролирует.

Оценка неврологического статуса по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale – Шкала инсульта Национального института здоровья США) составляла 9 баллов, что соответствовало инсульту средней тяжести. Оценка функционального состояния по



Пациент Р. 58 лет. Острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне левой средней мозговой артерии. На компьютерной томограмме головного мозга (А – аксиальная, Б – фронтальная проекции) видна зона пониженной плотности без четких контуров в конвекситальных отделах левой теменной доли (стрелки) на фоне выраженных проявлений сосудистой энцефалопатии

шкале Рэнкин составляла 4 балла. Отмечалось снижение когнитивных функций, согласно Монреальской шкале (MoCA – Montreal cognitive assessment), включающей в себя пробы на выявление дефицита регуляторных функций, памяти, внимания, зрительно-пространственных нарушений (20 баллов).

По результатам электрокардиографии: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 83 в минуту; блокада передневерхнего разветвления левой ножки пучка Гиса; изменения миокарда левого желудочка. Компьютерная томография головного мозга выявила признаки ишемии левой теменной доли острой стадии, наличие сосудистой энцефалопатии, лейкоареоз (рисунок). По данным дуплексного сканирования магистральных артерий головы определялся атеросклероз внечерепных отделов брахиоцефальных артерий со стенозированием общих сонных артерий на протяжении: справа – на 20% и слева – на 20%, в области каротидных бифуркаций с переходом на устья внутренних сонных артерий: справа – на 20%, слева – на 40%.

Общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови без патологических изменений. Анализ крови на реакцию Вассермана (RW), на поверхностный антиген вирусного гепатита В (HbsAg), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) – отрицательный.

Проведено лечение в соответствии со стандартом ведения пациентов с острым ишемическим инсультом. Пациент получал антиагрегантную, нейрометаболическую терапию, продолжил прием антигипертензивных и гиполипидемических препаратов.

Состояние пациента с 1-х суток пребывания в стационаре было стабильным. Проводился мониторинг показателей системной гемодинамики и сатурации. Со 2-х суток инсульта и на протяжении всего острого периода инсульта выполнялась ранняя активизация (постепенная вертикализация: подъем головного конца кровати, присаживание). С 10-х суток ежедневно в течение острого периода инсульта пациенту проводилась роботизированная механотерапия с применением прикроватного тренажера MOTomed в режимах «пассивная тренировка» и «активная тренировка» для ног со сменой направления «вперед-назад» через каждые 5 минут. Продолжительность роботизированной механотерапии в первое занятие составляла не более 10 минут под контролем субъективного состояния пациента, показателей системной гемодинамики и сатурации. На 2-е сутки занятий и в последующие дни острого периода инсульта время выполнения круговых движений ногами было увеличено до 20 минут, в дальнейшем занятия осуществлялись в течение 60 минут: 30 минут в режиме «пассивная тренировка» и 30 минут в режиме «активная тренировка». Занятия проводились 2–3 раза в день. Отмечались хорошая

переносимость и положительное отношение пациента к занятиям.

Одновременно с 7-х суток пребывания в стационаре с целью когнитивной стимуляции пациент, находясь в палате, самостоятельно занимался, используя компьютерные приложения, представляющие собой увлекательные несложные логические ситуационные задания для развития памяти, внимания, счета, пространственного мышления. Компьютерные игры основаны на запоминании двузначного, трехзначного, четырехзначного и т.д. числа, высвечивающегося на экране монитора, с последующим его воспроизведением пациентом путем нажатия пальцем на экран с цифровыми знаками; запоминании расположения картинок и их воспроизведении; работе с таблицами сопоставления фигур и цифр в их логичном поступенном расположении; решении задач определения цвета надписи и поиске названия цвета из предложенных вариантов. Программы функционируют с обратной связью, пациент сразу видит реальный результат. Продолжительность занятий не превышала 30–40 минут, частота – 2–3 раза в день. Для занятий использовали устройство планшет-нетбук с сенсорным экраном, управляемое прикосновением руки.

На фоне лечения в состоянии больного была отмечена положительная динамика: он себя лучше чувствовал, начал самостоятельно вставать, ходить, увеличилась сила в правых конечностях. Полученные данные коррелировали с результатами оценки с использованием клинических шкал. Улучшились показатели по шкале NIHSS: 9 баллов до лечения, 5 баллов после лечения; по шкале Рэнкин – 4 и 1 балл; по шкале Бартел – 25 и 90 баллов соответственно. Увеличился объем движений в нижней конечности – повышение показателя по шкале Fugl-Meyer (FM-UE) для нижней конечности составило 9 баллов (с 20 до 29 баллов), наблюдалось снижение мышечного тонуса (по шкале Эшфорта с 2 до 1 балла). В соответствии с динамикой двигательных нарушений отмечалось изменение по тесту повторения цифр в прямом и обратном порядке из шкалы памяти Векслера (Digit Span Test) с 8 до 11 баллов.

Обсуждение

Данный клинический пример показывает возможности оптимизации восстановительного лечения после инсульта с использованием совершенно несложных, недорогих и вполне доступных реабилитационных мероприятий. Особенностью представленного случая является демонстрация подходов, направленных на активное вовлечение больного с инсультом в процесс реабилитации, выработку мотивации и желания восстановления.



Известно, что нейрореабилитация базируется на механизмах нейропластичности, в основе которых лежит формирование новых нейрональных связей путем тренировки и упражнений. Тем не менее использование методов поддержания физической активности больного с инсультом в области практического здравоохранения все еще вызывает определенные трудности. Одно из клинических исследований острого периода инсульта четко продемонстрировало отсутствие активизации пациентов при имеющейся объективной возможности. Более 50% времени лечебного дня пациенты с инсультом в остром периоде проводили, находясь «лежа в постели», 28% времени – «сидя в постели» и только 13% времени занимались лечебной физкультурой для предотвращения осложнений и восстановления подвижности. Большую часть дня – до 60% времени – пациент находился в одиночестве [12]. Проецируя данную ситуацию на российскую действительность, это означает, что больной просто пребывает на стационарной койке, вне каких-либо реабилитационных мероприятий. Похожие результаты были получены нами ранее в исследовании, посвященном анализу помощи при остром инсульте в неврологических стационарах Московской области [13, 14].

Существующая в таком формате лечебная среда не может способствовать эффективному восстановлению. Больного необходимо в течение дня максимально задействовать реабилитационными мероприятиями. Они должны быть разными, учитывая особенности неврологического статуса пациента и тяжести состояния. Но в любом случае реабилитационная программа должна включать в себя физические упражнения разной степени интенсивности. В исследовании S. Marzolini и соавт., в котором оценивалось влияние программы аэробных и силовых упражнений на улучшение концентрации внимания, зрительно-пространственной ориентации и исполнительных функций, отмечено, что упражнения лечебной физкультуры не только способствуют восстановлению функции движения, но и улучшают когнитивный статус больного с инсультом [15]. В ходе другого пилотного рандомизированного клинического исследования с участием 32 пациентов с инсультом также выявлено положительное влияние физических упражнений с нагрузкой на функциональную адаптацию пациентов и когнитивную функцию [16]. Это подтверждают и данные обзора E. García-Soto и соавт., где физическая активность представлена

как перспективная стратегия по улучшению не только двигательной, но и когнитивной функции при инсульте [17].

В описанном нами клиническом наблюдении пациент в течение дня неоднократно тренируется на циклическом механотренажере, расположенном в палате около его кровати. Дополнительно к этому вместо «бесцельного созерцания» картины за окном, наблюдения за другими пациентами в палате он самостоятельно неоднократно в течение дня занимается, используя компьютерные приложения, представляющие собой игры, направленные на стимуляцию высшей нервной деятельности. Компьютерные стимулирующие программы признаны эффективным методом реабилитации когнитивных нарушений [18, 19]. Немаловажно, что использование данного инструмента реабилитации происходит в отсутствие медицинского персонала или при его минимальном участии.

В реабилитационной программе нашего пациента с инсультом мы использовали перспективные планшетные технологии, позаимствовав их из образовательного процесса. Так, в США реализуется программа по обеспечению каждого школьника планшетным компьютером. Сегодня в американских школах насчитывается около 10 миллионов планшетов. Американские учителя, которые уже апробировали технологию обучения с помощью планшетов, рассказывают о хороших результатах, которые положительным образом сказываются не только на усвоении школьных знаний, но и на общем развитии детей [20]. Применяя данный подход в постинсультной реабилитации, мы использовали механизм восстановления утраченных функций путем адресации к сохранным аналитическим системам (зрительной, тактильной), через которые, в свою очередь, идет адресация к различным уровням организации психической деятельности и тем самым стимулируется пластичность головного мозга.

Заключение

Реабилитационная программа, включающая двигательную активность и самостоятельную когнитивную тренировку с использованием планшетных технологий, дала хорошие результаты. Комбинация повышенной физической активности с задачами для когнитивных функций, сенсорной стимуляцией и социальным взаимодействием в среде (возможные совместные занятия нескольких пациентов) может способствовать хорошему восстановлению после инсульта. ©



Литература

1. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson L, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes CM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C; Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383(9913):245–54.
2. World Health Organization, regional office for the Eastern Mediterranean. Stroke, cerebrovascular accident. Available from: <http://www.emro.who.int/health-topics/stroke-cerebrovascular-accident/index.html>.
3. Miller EL, Murray L, Richards L, Zorowitz RD, Bakas T, Clark P, Billinger SA; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing and the Stroke Council. Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary rehabilitation care of the stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*. 2010;41(10):2402–48. doi: 10.1161/STR.0b013e3181e7512b.
4. Lo Coco D, Lopez G, Corrao S. Cognitive impairment and stroke in elderly patients. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:105–16. doi: 10.2147/VHRM.S75306.
5. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8(11):1006–18. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70236-4.
6. Pendlebury ST. Dementia in patients hospitalized with stroke: rates, time course, and clinico-pathologic factors. *Int J Stroke*. 2012;7(7):570–81. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00837.x.
7. Barba R, Martínez-Espinosa S, Rodríguez-García E, Pondal M, Vivancos J, Del Ser T. Poststroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke*. 2000;31(7):1494–501. doi: 10.1161/01.STR.31.7.1494.
8. Sahathevan R, Brodtmann A, Donnan GA. Dementia, stroke, and vascular risk factors; a review. *Int J Stroke*. 2012;7(1):61–73. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00731.x.
9. Chung CS, Pollock A, Campbell T, Durward BR, Hagen S. Cognitive rehabilitation for executive dysfunction in adults with stroke or other adult non-progressive acquired brain damage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4):CD008391. doi: 10.1002/14651858.CD008391.pub2.
10. Chaudhari TS, Verma R, Garg RK, Singh MK, Malhotra HS, Sharma PK. Clinico-radiological predictors of vascular cognitive impairment (VCI) in patients with stroke: a prospective observational study. *J Neurol Sci*. 2014;340(1–2):150–8. doi: 10.1016/j.jns.2014.03.018.
11. Barrett AM, Muzaffar T. Spatial cognitive rehabilitation and motor recovery after stroke. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(6):653–8. doi: 10.1097/WCO.0000000000000148.
12. Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Donnan G. Inactive and alone: physical activity within the first 14 days of acute stroke unit care. *Stroke*. 2004;35(4):1005–9. doi: 10.1161/01.STR.0000120727.40792.40.
13. Котов СВ, Исакова ЕВ. Клинико-экономический анализ ведения больных с инсультом в стационарах Московской области. *Неврологический журнал*. 2008;13(4):51–3.
14. Исакова ЕВ, Котов СВ, Герасименко МЮ, Волченкова ТВ, Сметана ЛВ. Реабилитация больных церебральным инсультом. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2008;(10):3–5.
15. Marzolini S, Oh P, McIlroy W, Brooks D. The effects of an aerobic and resistance exercise training program on cognition following stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013;27(5):392–402. doi: 10.1177/1545968312465192.
16. Fernandez-Gonzalo R, Fernandez-Gonzalo S, Turon M, Prieto C, Tesch PA, García-Carreira Mdel C. Muscle, functional and cognitive adaptations after flywheel resistance training in stroke patients: a pilot randomized controlled trial. *J Neuroeng Rehabil*. 2016;13:37. doi: 10.1186/s12984-016-0144-7.
17. García-Soto E, López de Munáin ML, Santibáñez M. Effects of combined aerobic and resistance training on cognition following stroke: a systematic review. *Rev Neurol*. 2013;57(12):535–41.
18. Петрова ММ, Прокопенко СВ, Еремина ОВ, Можейко ЕЮ, Каскаева ДС. Коррекция когнитивных расстройств с использованием компьютерных стимулирующих программ у больного после операции коронарного шунтирования. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2015;133(2):63–7.
19. Прокопенко СВ, Можейко ЕЮ, Корягина ТД. Возможности когнитивного тренинга с использованием компьютерных программ у больных, перенесших инсульт. *Неврологический журнал*. 2014;19(1):20–4.
20. Kumi-Yeboah A, Campbell KS. Emerging use of tablets in K-12 environments: issues and implications in K-12 schools. In: An H, Alon S, Fuentes D, editors. *Tablets in K-12 education: integrated experiences and implications*. IGI Global; 2014. p. 46–63. doi: 10.4018/978-1-4666-6300-8.ch004.

References

1. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson L, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes CM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C; Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383(9913):245–54.
2. World Health Organization, regional office for the Eastern Mediterranean. Stroke, cerebrovascular accident. Available from: <http://www.emro.who.int/health-topics/stroke-cerebrovascular-accident/index.html>.
3. Miller EL, Murray L, Richards L, Zorowitz RD, Bakas T, Clark P, Billinger SA; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing and the Stroke Council. Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary rehabilitation care of the stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*. 2010;41(10):2402–48. doi: 10.1161/STR.0b013e3181e7512b.
4. Lo Coco D, Lopez G, Corrao S. Cognitive impairment and stroke in elderly patients. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:105–16. doi: 10.2147/VHRM.S75306.
5. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8(11):1006–18. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70236-4.
6. Pendlebury ST. Dementia in patients hospitalized with stroke: rates, time course, and clinico-pathologic factors. *Int J Stroke*. 2012;7(7):570–81. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00837.x.
7. Barba R, Martínez-Espinosa S, Rodríguez-García E, Pondal M, Vivancos J, Del Ser T. Poststroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke*. 2000;31(7):1494–501. doi: 10.1161/01.STR.31.7.1494.
8. Sahathevan R, Brodtmann A, Donnan GA. Dementia, stroke, and vascular risk factors; a review. *Int J Stroke*. 2012;7(1):61–73. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00731.x.
9. Chung CS, Pollock A, Campbell T, Durward BR, Hagen S. Cognitive rehabilitation for executive



- dysfunction in adults with stroke or other adult non-progressive acquired brain damage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(4):CD008391. doi: 10.1002/14651858.CD008391.pub2.
10. Chaudhari TS, Verma R, Garg RK, Singh MK, Malhotra HS, Sharma PK. Clinico-radiological predictors of vascular cognitive impairment (VCI) in patients with stroke: a prospective observational study. *J Neurol Sci.* 2014;340(1–2):150–8. doi: 10.1016/j.jns.2014.03.018.
 11. Barrett AM, Muzaffar T. Spatial cognitive rehabilitation and motor recovery after stroke. *Curr Opin Neurol.* 2014;27(6):653–8. doi: 10.1097/WCO.000000000000148.
 12. Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Donnan G. Inactive and alone: physical activity within the first 14 days of acute stroke unit care. *Stroke.* 2004;35(4):1005–9. doi: 10.1161/01.STR.0000120727.40792.40.
 13. Kotov SV, Isakova EV. Kliniko-ekonomicheskii analiz vedeniya bol'nykh s insultom v stacionarakh Moskovskoy oblasti [Clinical and economical analysis of hospital care in patients with stroke in Moscow Region]. *Nevrologicheskii zhurnal [The Neurological Journal].* 2008;13(4):51–3 (in Russian).
 14. Isakova EV, Kotov SV, Gerasimenko MYu, Volchenkova TV, Smetana LV. Reabilitatsiya bol'nykh tserebral'nym insultom [Rehabilitation of patients with cerebral stroke]. *Problemy standartizatsii v zdravookhranении [Health care standardization problems Journal].* 2008;(10):3–5 (in Russian).
 15. Marzolini S, Oh P, McIlroy W, Brooks D. The effects of an aerobic and resistance exercise training program on cognition following stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2013;27(5):392–402. doi: 10.1177/1545968312465192.
 16. Fernandez-Gonzalo R, Fernandez-Gonzalo S, Turon M, Prieto C, Tesch PA, García-Carreira Mdel C. Muscle, functional and cognitive adaptations after flywheel resistance training in stroke patients: a pilot randomized controlled trial. *J Neuroeng Rehabil.* 2016;13:37. doi: 10.1186/s12984-016-0144-7.
 17. García-Soto E, López de Munáin ML, Santibáñez M. Effects of combined aerobic and resistance training on cognition following stroke: a systematic review. *Rev Neurol.* 2013;57(12):535–41.
 18. Petrova MM, Prokopenko SV, Eremina OV, Mozheyko EYu, Kaskaeva DS. Korrektsiya kognitivnykh rasstroystv s ispol'zovaniem komp'yuternykh stimuliruyushchikh programm u bol'nogo posle operatsii koronar-nogo shuntirovaniya [Correction of cognitive disorders by the use of computer stimulate programs in patients after operation of coronary artery bypass surgery]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk).* 2015;133(2):63–7 (in Russian).
 19. Prokopenko SV, Mozheyko EYu, Koryagina TD. Vozmozhnosti kognitivnogo treninga s ispol'zovaniem komp'yuternykh programm u bol'nykh, perenesshikh insult [The opportunities of cognitive training with use of specialized computer programs in poststroke patients]. *Nevrologicheskii zhurnal [The Neurological Journal].* 2014;19(1):20–4 (in Russian).
 20. Kumi-Yeboah A, Campbell KS. Emerging use of tablets in K-12 environments: issues and implications in K-12 schools. In: An H, Alon S, Fuentes D, editors. *Tablets in K-12 education: integrated experiences and implications.* IGI Global; 2014. p. 46–63. doi: 10.4018/978-1-4666-6300-8.ch004.

An optimization of rehabilitation procedure in a patient with an acute stroke based on mechanotherapy and cognitive stimulation with the use of tablet PC technology

Shergeshev V.I.¹ • Plyasova Yu.V.¹ • Kotov S.V.¹ • Isakova E.V.¹ • Stashuk G.A.¹

The use of physical exercise and computer-based stimulation programs is considered to be a promising method for rehabilitation of cognitive dysfunction after a stroke. The article presents the results of a complex rehabilitation strategy in a 58-year old patient with an acute ischemic stroke with hemiparesis and moderate cognitive dysfunction. The optimized approach consisted of cyclic mechanotherapy combined with cognitive training performed by the patient himself and including the use of computer-based stimulation programs and tablet PC technology. Changes in cognitive and motor dysfunction

were assessed with quantitative scales for motor functioning and neuropsychologic status. After the treatment course, there was a substantial improvement of the patient subjective well-being, as well as cognitive and motor functions on all rating scales.

Key words: post-stroke cognitive dysfunction, rehabilitation of cognitive dysfunction, computer-based training program, tablet PC technology, mechanotherapy

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-369-375

Shergeshev Vadim I. – Postgraduate Student, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

Plyasova Yuliya V. – Postgraduate Student, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

Kotov Sergey V. – MD, PhD, Professor; Head of Department of Neurology; Head of Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

Isakova Elena V. – MD, PhD, Professor; Principal Research Fellow, Department of Neurology; Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 74 32.

E-mail: isakovael@mail.ru

Stashuk Galina A. – MD, PhD, Professor, Principal Research Fellow, Department of Roentgenology; Chair of Radiology, Postgraduate Training Faculty¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат



В клинической практике с 1996 года



**Препарат выбора
№1***



- Оригинальный
этилметилгидроксипиридина сукцинат
- Противоишемическое действие**
антигипоксанта́нный и антиоксидантный
эффекты
- Патогенетический препарат в терапии
цереброваскулярных болезней***
- Базовая терапия ишемического
инсульта****

* Награда Russian Pharma Awards 2014 за достижения в области фармации.

1 место в номинации «Препарат выбора при лечении ишемических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга».

** Позорелый В.Е., Арльт А.В., Гаевый М.Д. с соавт. «Противоишемические эффекты производных 3-оксипиридина при цереброваскулярной патологии». Экспериментальная и клиническая фармакология, 1999, Том 62, № 5, с. 15-17.

Нечипуренко Н.И., Василевская Л.А. с соавт. «Эффективность препарата «Мексидол» при экспериментальной ишемии головного мозга». Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006, приложение 1.

*** МКБ10, I60-I69 Цереброваскулярные болезни.

**** Стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга № 1740н от 29.12.12.

ООО «ВЕКТОРФАРМ»
эсклюзивный дистрибьютор лекарственных
препаратов ООО «НПК «ФАРМАСОФТ»





Статья публикуется на правах рекламы

Достижение отечественной фармацевтической индустрии

(К 20-летию применения Мексидола в клинической практике)

В 2016 г. отмечается 20-летие применения Мексидола в клинической практике. Мексидол – первый оригинальный препарат этилметилгидроксипиридина сукцината, включенный в Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 декабря 1996 г. № 432 «О разрешении медицинского применения» [1].

История создания препарата Мексидол начинается с получения нашим великим физико-химиком Николаем Николаевичем Семеновым совместно с С.Н. Хиншелвудом в 1956 г. Нобелевской премии по химии «За исследования в области механизма химических реакций». Понимание механизмов образования свободных радикалов послужило основой создания концепции борьбы с окислительным стрессом и основой разработки лекарственных препаратов, обладающих антиоксидантной и противовоспалительной активностью.

Мексидол – 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат – был синтезирован в начале

1980-х гг. в ГУ НИИ фармакологии РАМН под руководством академика РАМН Артура Викторовича Вальдмана фармакологами Л.Д. Смирновым и В.И. Кузьминым. Там же были выявлены его фармакологические эффекты, проведено изучение механизма действия, выполнены доклинические исследования по токсикологии и фармакокинетике и осуществлена регистрация препарата в МЗ СССР, проведены первые клинические испытания и внедрение препарата в медицинскую практику. За разработку и внедрение Мексидола в клиническую практику группе специалистов (руководителю работы К.М. Дюмаеву, Н.В. Верещагину, Т.А. Ворониной, З.А. Суслиной, А.И. Федину, В.И. Шмыреву и др.) в 2003 г. присуждена Премия в области науки и техники правительства Российской Федерации, № 112 от 18 февраля 2003 г. [2].

Мексидол – отечественный оригинальный препарат, противовоспалительное действие

которого реализуется за счет его выраженных антиоксидантного и антигипоксикантного свойств.

Мексидол состоит из двух связанных и функционально значимых соединений: 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и янтарной кислоты. Наличие 3-гидроксипиридина в структуре Мексидола обеспечивает комплекс его антиоксидантных и мембранотропных эффектов, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов, что принципиально отличает Мексидол от других препаратов, содержащих янтарную кислоту. Наличие сукцината в структуре Мексидола отличает его от эмоксипина и других производных 3-оксипиридина, поскольку сукцинат функционально значим для многих процессов, протекающих в организме, и является субстратом для повышения энергетического обмена в клетке. Сочетание в структуре Мексидола двух соединений с необходимыми свойствами обеспечивает его хорошую проходимость через гематоэнцефалический барьер, высокую биодоступность и воздействие на различные мишени, следствием чего является широкий спектр эффектов препарата и высокий терапевтический потенциал [3].

Роль оксипиридина в реализации противоишемического действия Мексидола выражается в улучшении микроциркуляции за счет устранения дисфункции эндотелия сосудов через снижение уровня СРО липидов; улучшении реологических свойств крови за счет уменьшения агрегации тромбоцитов; снижении вазоспастической активности за счет уменьшения активности СРО липидов; улучшении функционального состояния мембран тромбоцитов и эритроцитов. Оксипиридин также «отвечает» за стимуляцию синтеза оксида азота, мощного фактора вазодилатации.

Сукцинат улучшает микроциркуляцию и нормализацию сосудистого тонуса за счет регуляции тонуса сосудов на фоне нормализации соотношения в крови гистамина и серотонина, активирует резервный сукцинатдегидрогеназный путь окисления и восстанавливает активность ключевого окислительно-восстановительного фермента дыхательной цепи митохондрий клеток – цитохромоксидазы. Таким образом, сочетание двух компонентов в структуре Мексидола обеспечивает его выраженное противоишемическое действие.

Мексидол прерывает ишемический каскад, воздействуя на важнейшие его этапы: расстройство энергосинтеза, глутаматную

эксайтотоксичность и оксидантный стресс. Действие Мексидола на разные уровни патогенетического механизма позволяет обоснованно использовать его в комплексной терапии с другими лекарственными препаратами, усиливая их действие и снижая побочные проявления. Действуя на каждый из этих звеньев патогенетического механизма повреждения клетки, Мексидол обеспечивает жизнеспособность клеток различных тканей. При этом четко прослеживается дозозависимый эффект Мексидола [3].

Мексидол оказывает модулирующее влияние на мембраносвязанные ферменты, ионные каналы – транспортеры нейромедиаторов, рецепторные комплексы, в том числе бензодиазепиновые, ГАМК и ацетилхолиновые, улучшает синаптическую передачу и, следовательно, взаимосвязь структур мозга. Кроме того, Мексидол улучшает и стабилизирует метаболизм и кровоснабжение головного мозга, корригирует расстройства в регуляторной и микроциркуляторной системах, улучшает реологические свойства крови, подавляет агрегацию тромбоцитов, улучшает деятельность иммунной системы [3].

Максимальный терапевтический эффект Мексидола наблюдается у больных с изначально повышенным содержанием продуктов перекисного окисления липидов и истощенной антиоксидантной защитой, что указывает на значение оксидантного стресса в патогенезе хронических цереброваскулярных заболеваний [4].

Благодаря универсальному механизму действия, Мексидол может применяться при всех нозологиях, сопровождающихся ишемией и гипоксией, но в первую очередь при ишемии наиболее энергозатратных органов и тканей организма – нервной и сердечно-сосудистой системы. На основании подтвержденных данных клинической эффективности Мексидол с 2006 г. входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) [5]; в Перечень лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи, в Укладку Скорой медицинской помощи [6]. Мексидол входит в 38 важнейших стандартов оказания медицинской помощи, среди них – Стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга (ишемическом инсульте) [7], Стандарт специализированной медицинской помощи при поражении межпозвоночного диска и других отделов позвоночника с радикулопатией и другие актуальные стандарты, используемые



в неврологии, наркологии, психиатрии, офтальмологии и педиатрии.

В рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности Мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде были включены больные с ишемическим инсультом, поступившие в первые 24 часа от начала заболевания (Стаховская Л.В., Скворцова В.И., 2006). В группе пациентов, принимавших Мексидол, выявлена достоверная опережающая динамика в регрессе неврологических нарушений по шкале NIHSS к 14-м суткам заболевания в группе больных, получавших Мексидол, по сравнению с группой плацебо, а также достоверное функциональное восстановление (динамика клинического балла по шкале Бартел) на 21-е сутки у больных, включенных в исследование в первые 6 часов заболевания [8].

В этой работе изучение антиоксидантной системы выявило повышение активности ее ферментов (динамика активности супероксиддисмутазы, а также глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы) при введении Мексидола по сравнению с плацебо. При анализе ферментов дыхательной цепи митохондрий отмечено повышение активности сукцинатдегидрогеназы. В данном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании установлена нормализация функциональной активности мозга при лечении Мексидолом, в том числе при проведении острой фармакологической пробы. Таким образом, в исследовании получено достоверное клиническое подтверждение эффективности Мексидола в остром периоде ишемического

инсульта в каротидной системе атеротромботического или кардиоэмболического патогенетического типа, особенно при раннем (до 6 часов) его назначении [8].

Согласно данным исследования эффективности и безопасности Мексидола в терапии хронической цереброваскулярной патологии, проведенного в Научном центре неврологии РАН (Суслина З.А., Танашян М.М., 2006), применение Мексидола у больных с хронической ишемией мозга приводит к улучшению состояния пациентов и уменьшению выраженности наиболее часто встречающихся клинических проявлений данной патологии – астенического синдрома, психоэмоциональных расстройств и кохлеовестибулярных нарушений [4].

Применение оригинального отечественного препарата Мексидол патогенетически обосновано в лечении ишемии головного мозга сосудистого генеза. По данным аналитических агентств IMS Health и DSM, Мексидол – самый назначаемый препарат этилметилгидроксипиридина сукцината, что неудивительно, так как именно Мексидол является оригинальной разработкой российских ученых, а его эффективность и безопасность подтверждены многолетним клиническим опытом. В 2014 г. Мексидол получил награду Russian Pharma Award в номинациях «Препарат выбора при лечении ишемических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга» и «Препарат выбора в лечении энцефалопатии у детей». За долгие годы клинического применения Мексидол получил признание как врачебного сообщества, так и пациентов, возрождая энергию жизни после сосудистых катастроф. ©

Литература

1. Приказ Минздрава РФ от 31.12.1996 № 432 «О разрешении медицинского применения»
2. Постановление Правительства РФ от 18 февраля 2003 г. № 112 «О присуждении премий Правительства РФ 2002 года в области науки и техники»
3. Воронина ТА. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(12):86–90.
4. Смирнова ИН, Федорова ТН, Танашян ММ, Суслина ЗА. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Атмосфера. Нервные болезни. 2006;(1):33–6.
5. Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 № 2724-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2016 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
6. Приказ Минздрава РФ от 07.08.2013 № 549н «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями упаковок и наборов для оказания скорой медицинской помощи».
7. Приказ Минздрава РФ от 29.12.2012 № 1740Н «Стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга (ишемическом инсульте)».
8. Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ, Нарциссов ЯР, Бодыхов МК, Кичук ИВ, Гудков ЮВ, Солдатенков ТД, Кондрашова ТТ, Калинина ЕВ, Новичкова МД, Кербилова ОБ. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006;106(18):47–54.



Статья публикуется на правах рекламы

Диабетическая полиневропатия: от патогенеза к лечению и профилактике

Котов С.В.¹ • Рудакова И.Г.¹

В последние десятилетия наблюдается постоянное увеличение количества больных сахарным диабетом (СД), что в определенной степени обусловлено ростом населения планеты, его старением, растущей урбанизацией, увеличением доли людей с ожирением и низкой физической активностью. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2000 г. в мире насчитывалось более 171 млн человек, страдающих СД, причем в экономически развитых странах Западной Европы и США – 44,3, в Индии – 31,7, в КНР – более 20 млн. Как прогнозируют эксперты, в 2030 г. в мире будет 366,2 млн больных СД. Известно, что большинство – это пациенты с СД 2-го типа, однако точное соотношение больных с 1-м и 2-м типом СД назвать сложно [1, 2].

Согласно ВОЗ, СД следует диагностировать при определении во время глюкозотолерантного теста через 2 часа после приема 75 г глюкозы уровня глюкозы в плазме крови выше или равного 11,1 ммоль/л (200 мг/дл), а также уровня глюкозы натощак выше или равного 7 ммоль/л (126 мг/дл) либо гликированного гемоглобина (HbA1c) выше или равного 6,5%. Случайное выявление уровня глюкозы в плазме выше или равного 11,1 ммоль/л (200 мг/дл) в сочетании с классическими симптомами гипергликемии также соответствует диагностическим критериям СД [3].

Диабетическая невропатия – одно из поздних осложнений СД, отличается полиморфизмом проявлений, встречается с высоким постоянством и обнаруживается у 30–90% больных.



Принята следующая классификация периферической невропатии:

- 1) генерализованные полиневропатии:
 - дистальная симметричная сенсомоторная (хроническая);
 - дистальная симметричная сенсорная (острая, болевая, гипергликемическая);
- 2) фокальные и мультифокальные невропатии:
 - мононевропатия, в том числе множественная;
 - радикулопатия;
 - асимметричная, преимущественно моторная проксимальная невропатия;
- 3) автономная (висцеральная) невропатия [4].

Более половины всех пациентов с СД имеют проявления симметричной диабетической полиневропатии (ДПНП). Как правило, это медленно прогрессирующая полиневропатия с преобладанием сенсорных расстройств. Пациенты первоначально отмечают потерю чувствительности в пальцах стоп, обусловленную дисфункцией наиболее длинных нервных волокон вследствие нарушения обмена веществ. Симптоматика ДПНП включает «негативные» симптомы, такие как снижение вначале тактильной и болевой, а затем всех видов чувствительности, и «положительные» симптомы – боли и парестезии в виде жжения, покалывания, «ползания мурашек» и др. Это обусловлено первичным страданием тонких миелинизированных и немиелинизированных волокон, передающих тактильные, болевые и температурные ощущения, в то время как более толстые, хорошо миелинизированные волокна, ответственные за глубокую чувствительность, относительно сохранены. Двигательные расстройства редко выявляются в начале ДПНП, субклинические нарушения могут обнаруживаться при электрофизиологическом обследовании [5, 6]. Дальнейшее ухудшение сенсорных функций, проявляющееся в расстройстве проприоцепции, приводит к неустойчивости, нарушениям походки и увеличению риска падений. Это же, а также трофические расстройства, становятся причиной микротравматизации кожи, появления язв на коже стопы у 2% пациентов с СД [7–9].

В последние годы из ДПНП выделяют особую форму – невропатию тонких волокон (англ. small fiber neuropathy), которая характеризуется жгучими болями в стопах, вызванными преимущественным страданием мелких немиелинизированных волокон, которые ответственны за передачу болевых и температурных ощущений, а также за вегетативные функции. Пациенты

жалуются на глубокие ноющие боли, стреляющие боли в пальцах ног, покалывание, онемение, постоянное ощущение «холодных» ног. Нередко эти проявления обнаруживаются у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе. Электронейромиографическое исследование у таких пациентов обычно не выявляет значимых отклонений, для подтверждения диагноза используют более сложные тесты – биопсию кожи, исследование судомоторной функции [10, 11].

Асимметричная, преимущественно моторная проксимальная невропатия, или диабетическая амиотрофия, возникает, как правило, на пояснично-крестцовом или шейном уровне. Эта форма диабетической невропатии развивается относительно редко у пожилых пациентов (старше 50 лет), обычно мужчин. Патогенетическая связь с качеством контроля гликемии или длительностью СД не прослеживается. Типично возникновение в нижних отделах спины, в бедре односторонней боли, которая распространяется на всю или даже обе конечности и длится от нескольких недель до нескольких месяцев. Обычно отмечается асимметрия болей. Вскоре после дебюта болей обнаруживается слабость в проксимальных отделах конечности, а затем – атрофия мышц. Следует подчеркнуть, что болевые проявления, выпадения рефлексов и амиотрофии не укладываются в картину повреждения определенных корешков или периферических нервов [4, 12, 13].

Диагностика автономной (вегетативной) диабетической невропатии имеет большое клиническое значение, поскольку именно эта форма определяет показатели не только заболеваемости, инвалидизации, но и смертности пациентов с СД. В частности, с автономной невропатией связывают развитие сердечных аритмий, безболевого ишемии миокарда, тахикардии покоя, нарушения толерантности к физическим нагрузкам, ортостатической гипотонии, нарушений потоотделения, моторики желудочно-кишечного тракта, дизурии и эректильной дисфункции [14].

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) и другие демиелинизирующие полиневропатии вследствие высокой предрасположенности к их развитию у больных СД могут создавать проблемы диагностики. Диагностические ошибки наиболее часто возникают именно у пациентов с СД в связи с традиционной практикой оценки любых проявлений симметричной полиневропатии у больных СД как ДПНП. Между тем исход ХВДП определяется прежде всего своевременной

Котов Сергей

Викторович – д-р мед. наук, профессор, руководитель неврологического отделения, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей¹
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–10, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 631 73 62. E-mail: kotovsv@yandex.ru

Рудакова Ирина

Геннадьевна – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

диагностикой и адекватно проведенной патогенетической терапией, включающей внутривенное введение нормального человеческого иммуноглобулина [15].

Многочисленные исследования по изучению патогенеза ДПНП выявили ряд ключевых биохимических механизмов, участвующих в патофизиологических процессах ее формирования. Существует несколько теорий патогенеза ДПНП, основные из них – метаболическая, сосудистая, генетическая, иммунная, причем особое внимание уделяется теории генерализованного расстройства микроциркуляции – диабетической микроангиопатии. Главными звеньями патогенеза считаются: микроангиопатия и тканевая гипоксия, активизация полиолового шунта, дефицит миоинозитола, гликирование белков и окислительный стресс, дефицит эндотелиального релаксирующего фактора, дефицит альфа-липоевой кислоты (АЛК). Отдельное место занимают дислипидемия, атеросклероз, макроангиопатия и артериальная гипертензия, механизмы патогенеза которых тесно взаимосвязаны с развитием диабетической невропатии [16–18].

Несмотря на невозможность в настоящее время полностью справиться с симптомами ДПНП, выраженность ее проявлений можно значительно уменьшить, что особенно верно для стадии предиабета и ранних этапов невропатии. В ведении больных главным пунктом является устранение факторов риска ДПНП, причем для СД 1-го и 2-го типов имеются разные факторы риска.

Важнейшим фактором риска ДПНП при СД 1-го типа считается недостаточный контроль гликемии. Известно, что жесткий контроль уровня глюкозы в крови значительно снижает частоту развития ДПНП, уменьшает выраженность симптомов. Выявлены также дополнительные корреляции между продолжительностью течения СД 1-го типа, качеством метаболического контроля, возрастом пациентов, курением, уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности, выраженностью пролиферативной диабетической ретинопатии и сердечно-сосудистыми заболеваниями [19, 20].

Факторы риска ДПНП при СД 2-го типа сходны с таковыми для сердечно-сосудистых заболеваний: курение, ожирение, окружность талии, гиперлипидемия, возраст. Большинство из этих факторов относятся к корригируемым, поэтому важное значение в предупреждении возникновения и прогрессирования ДПНП придается врачебному консультированию, обучению пациентов и выработке у них мотивации к соблюдению

здорового образа жизни. У пациентов с предиабетом увеличение уровня глюкозы крови натощак и нарушение толерантности к глюкозе указывают на высокий риск развития ДПНП, сопоставимый по величине с риском при СД, что обуславливает необходимость раннего терапевтического вмешательства [21–23].

С целью нормализации нейрометаболических процессов при СД в последние годы широко используются препараты тиоктовой кислоты (АЛК), витамины группы В, высокоэнергетические фосфаты, антиоксиданты, другие нейрометаболические средства.

АЛК участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и альфа-кетокислот, будучи кофактором фермента пируватдегидрогеназы, увеличивает захват глюкозы на периферии, приводит к перемещению в мембрану клетки глюкозотранспортирующих протеинов, уменьшая их содержание во внутриклеточных микросомах, стимулирует инсулин-зависимое поглощение глюкозы, неокислительное использование глюкозы и ее окисление, предупреждает активизацию свободнорадикального окисления, инактивируя образующиеся в условиях гипергликемии свободные радикалы (гипохлорит, супероксид, гидроксильный радикал). Выявлено, что лечение АЛК приводит к улучшению энергетического метаболизма мышечной ткани, увеличению продукции аденозинтрифосфата (АТФ) и трансмембранного транспорта ионов вследствие активации митохондриальных окислительных процессов. АЛК предотвращает прогрессирование неврологических нарушений и уменьшает сенсорные симптомы ДПНП, включая боль, улучшает нервную проводимость при назначении в дозе не менее 600 мг в сутки [16, 24, 25].

Микроваскулярные нарушения, обуславливающие развитие ДПНП при СД 2-го типа, в последние годы напрямую связывают с недостатком тиамин, причем отмечают, что терапия высокими дозами тиамин и его производных (бенфотиамин) предупреждает их прогрессирование. Биологически активная форма тиамин – кокарбоксилаза (тиаминдифосфат, тиаминпирофосфат), кофермент пируватдекарбоксилазы, альфа-кетоглутаратдегидрогеназы и транскетолазы, участвующих в окислительном и неокислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот (пировиноградной и альфа-кетоглутаровой кислот) и обмену альфа-кетосахаров. Кокарбоксилаза – наиболее распространенный вид тиамин в живых организмах.



Исследования английской популяции пациентов с СД 1-го и 2-го типа, проведенные P.J. Thornalley и соавт. [26, 27], показали существенный дефицит тиамин в плазме крови, связанный с повышенным почечным клиренсом и экскрецией тиамин с мочой, что было обусловлено недостаточной реабсорбцией тиамин в проксимальных отделах почечных канальцев. Авторы расценили эти изменения как раннее проявление нарушения функции почек при СД. Было обнаружено, что низкая плазменная концентрация тиамин при СД находилась в обратной связи с концентрацией растворимых молекул адгезии в плазме крови (VCAM-1). Увеличение уровня VCAM-1 в плазме является маркером эндотелиальной дисфункции и сопровождается повышенным риском атеросклероза, микро- и макрососудистых осложнений СД [28].

Тиамин и его биологически активные формы оказывают протективное действие на клетки эндотелия в условиях гипергликемии, повышают действие эндотелиального релаксирующего фактора, причем суточная доза тиамин коррелирует с числом циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников у больных СД [29, 30]. Приведенные данные подтверждают эффективность применения препаратов из семейства тиамин для профилактики и лечения ДПНП.

Витамины В₁₂ – группа кобальтсодержащих биологически активных веществ, называемых кобаламинами, к ним относят и цианокобаламин. В этой форме в организм человека поступает основное количество витамина В₁₂, причем несколько других соединений также обладают В₁₂-витаминной активностью. Исследования уровня витаминов группы В показали, что дефицит витамина В₁₂ обнаруживался у пациентов, имевших клинические признаки поздних осложнений СД [31].

Дефицит витамина В₁₂ приводит к нарушению обмена гомоцистеина. Гипергомоцистеинемия относят к независимым факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний, в частности инсульта и инфаркта миокарда. Уровень гомоцистеина в организме повышается с возрастом, причем у женщин в большей мере. Самыми частыми причинами повышения уровня гомоцистеина (гипергомоцистеинемии) являются витаминдефицитные состояния – недостаток фолиевой кислоты и витамина В₁₂. Отмечено, что гипергомоцистеинемия ассоциируется с такими осложнениями СД, как ДПНП, трофические язвы стоп, сердечно-сосудистые расстройства [32, 33]. При этом повышенный уровень гомоцистеина рассматривается не только как

фактор риска ДПНП, но и ее предиктор у пациентов с СД 2-го типа. Y. Feng и соавт. [34] установили, что при СД 1-го типа гипергомоцистеинемия выявлялась только у пациентов с поздними осложнениями диабета, в то время как у людей без микроциркуляторных нарушений уровень гомоцистеина не отличался от нормы. Эти данные подтверждают необходимость назначения препаратов витамина В₁₂ (цианкобаламина) пациентам с СД, причем целевой группой являются больные с СД 2-го типа, имеющие признаки поздних осложнений – ДПНП, ретинопатии, нефропатии.

В последние годы большое внимание уделяют новому патогенетическому механизму ДПНП – активации поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (англ. PARP). PARP – суперсемейство ферментов, катализирующих поли-АДФ-рибозилирование. Наиболее известен фермент PARP-1, участвующий в репарации повреждений дезоксирибонуклеиновой кислоты и remodelировании хроматина за счет поли-АДФ-рибозилирования гистонов. При запуске процесса апоптоза происходит расщепление дезоксирибонуклеиновой кислоты, PARP-1 препятствует этому процессу, а каспазы инактивируют PARP-1, предотвращая ее репарацию. В медицине известно участие PARP в канцерогенезе, поэтому сейчас активно разрабатываются ингибиторы PARP для лечения больных с онкологическими заболеваниями. Семейство PARP оказалось также вовлечено в процессы повреждения нервных тканей при окислительном стрессе в условиях гипергликемии, в частности – через расщепление никотинамидадениндинуклеотида (НАД), образование свободных никотинамида и АДФ-рибозы, которые присоединяются к ядерным и внеядерным (например, митохондриальным) белкам. Активация PARP приводит к снижению уровня НАД, истощению запасов энергии, ингибированию гликолиза, нарушению транскрипции генов и в итоге к некрозу клеток. Именно поэтому применение ингибиторов PARP рассматривается как дополнительный путь в лечении больных с ДПНП. Никотинамид (витамин РР, или В₃) является ингибитором PARP и обладает антиоксидантными свойствами. Учитывая его потенциальное действие на проявления ДПНП и небольшой спектр побочных эффектов по сравнению с другими ингибиторами PARP, препарат был использован для лечения полиневропатии при экспериментальном диабете. Применение никотинамида привело к снижению перекисного окисления липидов и увеличению перфузии *vasa nervorum*,

нерва, при этом было отмечено дозозависимое действие на скорость проведения по нервам, защитное действие на шванновские клетки, снижение проявления гипералгезии. Было отмечено, что никотинамид имеет преимущества перед другими, более мощными, но токсичными ингибиторами PARP (3-аминобензамида, 1,5-диоксилизохинолин и др.), дополнительно действует как физиологический предшественник никотинамиддинуклеотида, активирует гликолиз и пентозный цикл утилизации глюкозы, препятствует дислипидемии и глюконеогенезу [35, 36]. Таким образом, никотинамид является эффективным и нетоксичным препаратом для лечения ДПНП.

Пристальное внимание в патогенезе симптомов ДПНП, особенно нейропатической боли, тактильной или термической аллодинии, уделяют роли рецепторов АТФ (регулирующие ионные каналы P2X-рецепторы и G-протеин-сопряженные метаболитные P2Y-рецепторы) нервных и глиальных клеток, аксонов, дендритов и синаптического аппарата. Долгие годы АТФ рассматривался только как продукт энергетического обмена, сегодня активно изучаются его нейромедиаторные свойства, причем во многих случаях АТФ выделяется в синаптических окончаниях совместно с другими медиаторами – норадреналином, ацетилхолином и др. Тем самым нарушается принцип Дейла («один нейрон – один медиатор»), но при этом получают объяснение многие до сих пор необъяснимые флуктуации физиологических показателей, рефлекторных ответов (особенно в автономной нервной системе) и действия лекарственных препаратов [37, 38]. Очевидно, при ДПНП нарушение котрансмиссии АТФ имеет значение не только в патогенезе автономной невропатии, но и дисфункции антиноцицептивной системы.

Подводя итог приведенным выше данным по применению витаминов группы В и АЛК при ДПНП, можно заключить, что их использование направлено на снижение выраженности окислительного стресса, дисфункции митохондрий, предотвращение других метаболических нарушений, возникающих при СД. В отечественной фармакопее имеется довольно большое количество комплексных препаратов витаминов группы В, используемых в лечении полиневропатий, однако почти все они содержат тиамин или его производные, пиридоксин и цианокобаламин (Мильгамма, Комбилипен, Нейромультивит, Нейробион и др.), в то время как лишь препарат Кокарнит (World Medicine, Великобритания) наряду с тиамином и цианокобаламином включает

никотинамид, трифосаденин и глицин, что позволяет воздействовать и на дополнительные патогенетические механизмы ДПНП.

Состав и действие комбинированного лекарственного препарата Кокарнит было подробно описано Е.Л. Трисветовой и А.Е. Лихачевой [39]. Авторы подробно рассмотрели биологическое действие кокарбоксилазы, никотинамида, цианокобаламина и динатрия аденозинтрифосфата тригидрата, входящих в его состав, на примере кардиомиоцита показали пути метаболического воздействия на различные патологические процессы в условиях ишемии: усиление окисления глюкозы и повышение синтеза АТФ, уменьшение образования свободных радикалов, недоокисленных продуктов обмена, нормализация трансмембранных ионных потоков, уменьшение внутриклеточного ацидоза. Учитывая такое благотворное действие препарата на миокард, неудивительно, что Кокарнит начали использовать в кардиологии и кардиохирургии [40].

С.В. Попов и соавт. [41], отметив влияние Кокарнита на метаболические и репаративные процессы, положительное влияние на трофику органов и тканей, применили препарат у больных с СД 1-го типа для лечения кардиальной формы диабетической автономной невропатии. Исследователи обнаружили у большинства пациентов диастолическую дисфункцию левого желудочка вследствие нарушения вегетативной иннервации с относительным превалированием симпатической системы; эти нарушения проявлялись стойкой синусовой тахикардией. Применение Кокарнита способствовало улучшению диастолической функции левого желудочка, что проявлялось увеличением потока раннего диастолического наполнения, нормализацией времени изоволемического расслабления миокарда. Отмечена позитивная динамика баланса эфферентной активности симпатической и парасимпатической нервной системы, выразившаяся в нормализации показателей вариабельности сердечного ритма.

Л.А. Литвиненко и Г.Г. Короленко [42] изучали эффективность применения Кокарнита в комплексной терапии ДПНП при СД 1-го и 2-го типов. Авторы отметили, что при использовании ежедневных инъекций препарата в течение месяца исчезали судороги и боли в икроножных мышцах, чувство жжения стоп по ночам и парестезий в пальцах стоп у 2/3 пациентов. При электронейромиографическом исследовании в динамике было выявлено увеличение амплитуды М-ответов, нарастание скорости проведения импульса по моторным и сенсорным волокнам периферических



нервов верхних и нижних конечностей. Выявлено благоприятное влияние Кокарнит на липидный профиль.

А.М. Мкртумян и соавт. [43] рассмотрели патогенетические механизмы ДПНП, методы терапии и механизмы действия препарата Кокарнит при СД, результаты трех клинических исследований по применению Кокарнит в лечении ДПНП. Особое внимание было уделено необходимости комплексного подхода к терапии, которая должна включать оптимальный контроль гликемии, а также препараты метаболического действия. Авторы подчеркивают, что кокарбоксилаза улучшает усвоение глюкозы, трофику нервной ткани,

способствует нормализации сердечно-сосудистых функций; никотинамид участвует в метаболизме жирных кислот, белков и аминокислот, является компонентом тканевого дыхания и гликогенолиза; отмечают положительное влияние на обмен цианокобаламина и трифосаденина.

Таким образом, к ряду препаратов с лечебным и профилактическим действием при ДПНП присоединился Кокарнит, позволяющий снизить выраженность субъективных, клинических и электрофизиологических проявлений полиневропатии и тем самым оказывающий существенное воздействие на качество жизни пациентов. ©

Литература

- King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care*. 1993;16(1):157-77.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-53. doi: 10.2337/diacare.27.5.1047.
- Greiver M, Aliarzadeh B, Moineddin R, Meaney C, Ivers N. Diabetes screening with hemoglobin A1c prior to a change in guideline recommendations: prevalence and patient characteristics. *BMC Fam Pract*. 2011;12:91. doi: 10.1186/1471-2296-12-91.
- Рудакова ИГ, Котов СВ. Диагностика и лечение асимметричной проксимальной диабетической нейропатии. *Вестник практической неврологии*. 1999;(5):169-73.
- Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285-93. doi: 10.2337/dc10-1303.
- Apfel SC, Asbury AK, Bril V, Burns TM, Campbell JN, Chalk CH, Dyck PJ, Dyck PJ, Feldman EL, Fields HL, Grant IA, Griffin JW, Klein CJ, Lindblom U, Litchy WJ, Low PA, Melanson M, Mendell JR, Merren MD, O'Brien PC, Rendell M, Rizza RA, Service FJ, Thomas PK, Walk D, Wang AK, Wessel K, Windebank AJ, Ziegler D, Zochodne DW; Ad Hoc Panel on Endpoints for Diabetic Neuropathy Trials. Positive neuropathic sensory symptoms as endpoints in diabetic neuropathy trials. *J Neurol Sci*. 2001;189(1-2):3-5.
- Sharma KR, Cross J, Farronay O, Ayyar DR, Shebert RT, Bradley WG. Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus. *Arch Neurol*. 2002;59(5):758-65. doi: 10.1001/archneur.59.5.758.
- van Deursen RW, Sanchez MM, Ulbrecht JS, Cavanagh PR. The role of muscle spindles in ankle movement perception in human subjects with diabetic neuropathy. *Exp Brain Res*. 1998;120(1):1-8.
- Morrison S, Colberg SR, Mariano M, Parson HK, Vinik AI. Balance training reduces falls risk in older individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(4):748-50. doi: 10.2337/dc09-1699.
- Zilliox L, Peltier AC, Wren PA, Anderson A, Smith AG, Singleton JR, Feldman EL, Alexander NB, Russell JW. Assessing autonomic dysfunction in early diabetic neuropathy: the Survey of Autonomic Symptoms. *Neurology*. 2011;76(12):1099-105. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182120147.
- Singleton JR, Smith AG, Russell JW, Feldman EL. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 2003;52(12):2867-73. doi: 10.2337/diabetes.52.12.2867.
- Dyck PJ, Windebank AJ. Diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: new insights into pathophysiology and treatment. *Muscle Nerve*. 2002;25(4):477-91.
- Massie R, Mauermann ML, Staff NP, Amrami KK, Mandrekar JN, Dyck PJ, Klein CJ, Dyck PJ. Diabetic cervical radiculoplexus neuropathy: a distinct syndrome expanding the spectrum of diabetic radiculoplexus neuropathies. *Brain*. 2012;135(Pt 10):3074-88. doi: 10.1093/brain/aw244.
- Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, Stevens M, Kempler P, Hilsted J, Tesfaye S, Low P, Valensi P; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):639-53. doi: 10.1002/dmrr.1239.
- Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, Koski CL, Léger JM, Nobile-Orazio E, Pollard J, Sommer C, van Doorn PA, van Schaik IN; European Federation of Neurological Societies; Peripheral Nerve Society. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(3):356-63. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x.
- Котов СВ, Калинин АП, Рудакова ИГ. Диабетическая нейропатия. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МИА; 2011. 440 с.
- Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6:CD007543. doi: 10.1002/14651858.CD007543.pub2.
- Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*. 2012;11(6):521-34. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70065-0.
- Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Feldman EL, Martin CL, Cleary PA, Waberski BH, Lachin JM; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care*. 2010;33(5):1090-6. doi: 10.2337/dc09-1941.



20. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014;37(1):31–8. doi: 10.2337/dc13-2114.
21. Dyck PJ, Clark VM, Overland CJ, Davies JL, Pach JM, Dyck PJ, Klein CJ, Rizza RA, Melton LJ 3rd, Carter RE, Klein R, Litchy WJ. Impaired glycemia and diabetic polyneuropathy: the OCIG Survey. *Diabetes Care*. 2012;35(3):584–91. doi: 10.2337/dc11-1421.
22. Bongaerts BW, Rathmann W, Kowall B, Herder C, Stöckl D, Meisinger C, Ziegler D. Postchallenge hyperglycemia is positively associated with diabetic polyneuropathy: the KORA F4 study. *Diabetes Care*. 2012;35(9):1891–3. doi: 10.2337/dc11-2028.
23. Smith AG, Russell J, Feldman EL, Goldstein J, Peltier A, Smith S, Hamwi J, Pollari D, Bixby B, Howard J, Singleton JR. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1294–9. doi: 10.2337/dc06-0224.
24. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, Munzel U, Yakhno N, Raz I, Novosadova M, Maus J, Samigullin R. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2365–70.
25. Han T, Bai J, Liu W, Hu Y. A systematic review and meta-analysis of α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(4):465–71. doi: 10.1530/EJE-12-0555.
26. Thornalley PJ. The potential role of thiamine (vitamin B1) in diabetic complications. *Curr Diabetes Rev*. 2005;1(3):287–98. doi: 10.2174/157339905774574383.
27. Thornalley PJ, Babaei-Jadidi R, Al Ali H, Rabbani N, Antonysunil A, Larkin J, Ahmed A, Rayman G, Bodmer CW. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia*. 2007;50(10):2164–70. doi: 10.1007/s00125-007-0771-4.
28. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Schalkwijk CG, Stehouwer CD, Ebeling P, Fuller JH; EURODIAB Prospective Complications Study group. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 and soluble E-selectin are associated with micro- and macrovascular complications in Type 1 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2006;20(3):188–95. doi:10.1016/j.jdiacomp.2005.06.005.
29. Arora S, Lidor A, Abularrage CJ, Weiswasser JM, Nylen E, Kellitcut D, Sidawy AN. Thiamine (vitamin B1) improves endothelium-dependent vasodilatation in the presence of hyperglycemia. *Ann Vasc Surg*. 2006;20(5):653–8.
30. Wong CY, Qiuwaxi J, Chen H, Li SW, Chan HT, Tam S, Shu XO, Lau CP, Kwong YL, Tse HF. Daily intake of thiamine correlates with the circulating level of endothelial progenitor cells and the endothelial function in patients with type II diabetes. *Mol Nutr Food Res*. 2008;52(12):1421–7. doi: 10.1002/mnfr.200800056.
31. Nix WA, Zirwes R, Bangert V, Kaiser RP, Schilling M, Hostalek U, Obeid R. Vitamin B status in patients with type 2 diabetes mellitus with and without incipient nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;107(1):157–65. doi: 10.1016/j.diabres.2014.09.058.
32. Gazzaruso C, Coppola A, Montalcini T, Baffero E, Garzaniti A, Pelissero G, Collaviti S, Grugnetti A, Gallotti P, Pujia A, Solerte SB, Giustina A. Lipoprotein(a) and homocysteine as genetic risk factors for vascular and neuropathic diabetic foot in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2012;41(1):89–95. doi: 10.1007/s12020-011-9544-4.
33. González R, Pedro T, Martínez-Hervas S, Civera M, Priego MA, Catalá M, Chaves FJ, Ascaso JF, Carmena R, Real JT. Plasma homocysteine levels are independently associated with the severity of peripheral polyneuropathy in type 2 diabetic subjects. *J Peripher Nerv Syst*. 2012;17(2):191–6. doi: 10.1111/j.1529-8027.2012.00408.x.
34. Feng Y, Shan MQ, Bo L, Zhang XY, Hu J. Association of homocysteine with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):12529–38.
35. Stevens MJ, Li F, Drel VR, Abatan OI, Kim H, Burnett D, Larkin D, Obrosova IG. Nicotinamide reverses neurological and neurovascular deficits in streptozotocin diabetic rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;320(1):458–64. doi: 10.1124/jpet.106.109702.
36. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther*. 2008;120(1):1–34. doi: 10.1016/j.pharmthera.2008.05.005.
37. Зиганшин АУ. Роль рецепторов АТФ (P2-рецепторов) в нервной системе. *Неврологический вестник им. В.М. Бехтерева*. 2005;37(1–2):45–53.
38. Burnstock G, Nistri A, Khakh BS, Giniatullin R. ATP-gated P2X receptors in health and disease. *Front Cell Neurosci*. 2014;8:204. doi: 10.3389/fncel.2014.00204.
39. Трисветова ЕЛ, Лихачева АЕ. Кокарнит – новый комплекс метаболических веществ. *Медицинские новости*. 2008;(10):55–6.
40. Шумовец ВВ, Спиридонов СВ, Одинцов ВО, Мозгова ЕА. Опыт использования препарата Кокарнит в кардиохирургической практике. *Кардиология в Беларуси*. 2011;4(17):146–52.
41. Попов СВ, Мелеховец ОК, Деміхова НВ, Винниченко ЛБ. Препарат високої метаболічної активності кокарніт у лікуванні діабетичної автономної нейропатії серця. *Лікарська справа*. 2012;3–4(1113):75–81.
42. Литвиненко ЛА, Короленко ГГ. Использование Кокарнита в комплексном лечении диабетической полинейропатии. *Медицинские новости*. 2009;(3):67–8.
43. Мкртумян АМ, Подачина СВ, Доскина ЕВ, Аблина КН. Эффективное лечение диабетической нейропатии комплексным препаратом Кокарнит. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2015;5(43):44–50.

Diabetic polyneuropathy: from pathogenesis to treatment and prevention

Kotov S.V.¹ • Rudakova I.G.¹

Kotov Sergey Viktorovich – MD, PhD, Professor;
Head of Department of Neurology; Head of Chair of
Neurology, Postgraduate Training Faculty¹
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian
Federation. Tel.: +7 (495) 631 73 62.
E-mail: kotovsv@yandex.ru

Rudakova Irina Gennad'evna – MD, PhD, Professor,
Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute
(MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation



135 лет со дня рождения В.Ф. Зеленина

XI Национальный конгресс терапевтов

23–25 ноября 2016 года

Москва  Крокус Экспо

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

www.congress2016.rnmot.ru

