ООО «МЕДИЦИНСКОЕ ИНФОРМАЦИОННОЕ АГЕНТСТВО»

ISSN 2658-7947

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

Почтовый адрес редакции:
119021, г. Москва,
ул. Россолимо, д. 11, стр. 1
Телефон редакции:
+7 (903) 293-56-71

Зав. редакцией
И.Х. Измайлова

E-mail: rnj@medbook.ru
www.r-n-j.com

Подписано в печать 03.12.2019
Формат 60 × 88⅛.
Печать офсетная.
Печ. л. 6,50
Усл. печ. л. 6,35.
Уч.-изд. л. 6,05.

Подписка через интернет:

Подписка на 1-е полугодие 2020 г. Подписной индекс в объединенном каталоге «Пресса России» 33358

Подписка на электронную версию журнала: sales@elibrary.ru

ISSN 2658-7947 (print)
ISSN 2686-7192 (online)
Российский неврологический журнал. 2019.
Том 24. № 6. 1–52.

Российский неврологический журнал

Рецензируемый научно-практический журнал
Выходит один раз в два месяца
Основан в 1996 г.

6 · 2019

Том 24

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

В.А. ПАРФЕНОВ (зам. главного редактора) — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Т.Е. ШМИДТ (ответственный секретарь) — канд. мед. наук, доцент (Москва, Россия)

Г.Н. АВАКЯН — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
В.В. ГНЕЗДИЦКИЙ — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
В.Л. ГОЛУБЕВ — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
И.В. ДАМУЛИН — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
С.Н. ИЛЛАРИОШКИН — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)
В.А. КАРЛОВ — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)
В.В. КРЫЛОВ — д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)
А.Н. КУЗНЕЦОВ — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
О.С. ЛЕВИН — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
И.В. ЛИТВИНЕНКО — д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
М.М. ОДИНАК — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)
М.А. ПИРАДОВ — д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)
А.А. СКОРОМЕЦ — д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)
И.А. СТРОКОВ — канд. мед. наук, доцент (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

В.М. Алифирова (д-р мед. наук, профессор, Томск, Россия)
Э.И. Богданов (д-р мед. наук, профессор, Казань, Россия)
А.В. Густов (д-р мед. наук, профессор, Нижний Новгород, Россия)
Г.Ю. Евзиков (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)
В.В. Захаров (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)
О.Е. Зиновьева (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)
Г.А. Иваничев (д-р мед. наук, профессор, Казань, Россия)
А. Коршунов (д-р мед. наук, профессор, Висбаден, Германия)
С.В. Котов (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)
С.М. Кузнецова (д-р мед. наук, профессор, Киев, Украина)
Д.Дж. Ланска (д-р мед. наук, Тома, Висконсин, США)
С.А. Лихачев (д-р мед. наук, профессор, Минск, Республика Беларусь)
Д.М. Меркулова (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)
А.А. Михайленко (д-р мед. наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия)
Л.Б. Новикова (д-р мед. наук, профессор, Уфа, Россия)
А.С. Петрухин (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)
П.И. Пилипенко (д-р мед. наук, профессор, Новосибирск, Россия)
И.Д. Стулин (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)
Г.Г. Торопина (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)
А.И. Федин (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)
И. Фитце (д-р мед. наук, профессор, Берлин, Германия)
В.И. Шмырев (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)

MEDICAL INFORMATIONAL AGENCY

ISSN 2658-7947

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

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

Address of the Editorial Office
119021, Moscow,
Rossolimo str., 11, p. 1
Phone: +7 (903) 293-56-71

Head of the editorial
I.H. Izmailova

E-mail: rnj@medbook.ru
www.r-n-j.com

ISSN 2658-7947 (print)
ISSN 2686-7192 (online)

2019. Vol. 24. № 6. 1–52.
Russian Neurological Journal
(Rossijskij Nevrologicheskiy Zhurnal)

Russian Neurological Journal

Bimonthly peer-reviewed scientific and practical journal

6 • 2019

Volume 24

EDITORIAL BOARD:

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

V.A. PARFENOV (deputy chief editor) – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)
T.E. SHMIDT (executive secretary) – MD, PhD (Moscow, Russia)

G.N. AVAKYAN – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)
V.V. GNEZDYTSKY – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)
V.L. GOLUBEV – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)
I.V. DAMULIN – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)
S.N. ILLARIOSHKIN – MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS (Moscow, Russia)
V.A. KARLOV – MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS (Moscow, Russia)
V.V. KRYLOV – MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (Moscow, Russia)
A.N. KUZNETSOV – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)
O.S. LEVIN – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)
I.V. LITVINENKO – MD, PhD, prof. (Sankt-Petersburg, Russia)
M.M. ODINAK – MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS (Sankt-Petersburg, Russia)
M.A. PIRADOV – MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (Moscow, Russia)
A.A. SKOROMETS – MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (Sankt-Petersburg, Russia)
I.A. STROKOV – MD, PhD (Moscow, Russia)

EDITORIAL ADVISORY BOARD:

V.M. Alifirova – MD, PhD, DSc, prof. (Tomsk, Russia)
E.I. Bogdanov – MD, PhD, DSc, prof. (Kazan, Russia)
A.V. Gustov – MD, PhD, DSc, prof. (Nizhnij Novgorod, Russia)
G.Yu. Evzikov – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)
V.V. Zakharov – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)
O.E. Zinovieva – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)
G.A. Ivanichev – MD, PhD, DSc, prof. (Kazan, Russia)
A. Korshunov – MD, PhD, DSc, prof. (Wiesbaden, Germany)
S.V. Kotov – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)
S.M. Kuznetsova – MD, PhD, DSc, prof. (Kiev, Ukraina)
D.J. Lanska – MD, PhD, DSc (Tomah, Wisconsin, USA)
S.A. Likhachev – MD, PhD, DSc, prof. (Minsk, Belarus)
D.M. Merkulova – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)
A.A. Mikhailenko – MD, PhD, DSc, prof. (Sankt-Petersburg, Russia)
L.B. Novikova – MD, PhD, DSc, prof. (Ufa, Russia)
A.S. Petrukhin – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)
P.I. Pilipenko – MD, PhD, DSc, prof. (Novosibirsk, Russia)
I.D. Stulin – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)
G.G. Toropina – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)
A.I. Fedin – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)
I. Fietze – MD, PhD, DSc, prof. (Berlin, Germany).
V.I. Shmyrev – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЗОРЫ

Яковенко Е.В., Федотова Е.Ю., Илларионшкин С.Н. Прогрессирующая наружная офтальмоплегия 4

Парфенова Е.В. Когнитивно-поведенческая терапия при инсомнии 14

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ

Калашникова Л.А., Чечеткин А.О., Губанова М.В., Добрынина Л.А., Кравченко М.А. Эластические свойства стенки общей сонной артерии у пациентов с диссекцией внутренней сонной и позвоночной артерий 21

Кулеш А.А., Горст Н.Х., Кузина Е.В., Дробаха В.Е., Шестаков В.В., Каракулова Ю.В. Амилоидный ангиит и прогрессирующий корковый поверхностный сидероз как агрессивные фенотипы церебральной амилоидной ангиопатии: принципы рационального ведения пациентов 29

Топузова М.П., Алексеева Т.М., Жиряков А.Ф., Павлова Т.А. Сложности дифференциального диагноза при мультисистемной атрофии 39

ИЗ ИСТОРИИ НЕВРОЛОГИИ

Яхно Н.Н. К 150-летию клиники нервных и душевных болезней Московского университета 47

ЮБИЛЕЙ

Валерий Леонидович Голубев (к 80-летию со дня рождения) 51

REVIEWS

Iakovenko E.V., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N. Progressive external ophthalmoplegia 4

Parfenova E.V. Cognitive-behavioral therapy in insomnia 14

CLINICAL RESEARCHES AND CASE REPORTS

Kalashnikova L.A., Chechetkin A.O., Gubanova M.V., Dobrynina L.A., Kravchenko M.A. Common carotid artery elasticity in patients with cervical artery dissection 21

Kulesh A.A., Gorst N.Kh., Kuzina E.V., Drobakha V.E., Shestakov V.V., Karakulova Yu.V. Amyloid angiitis and progressive cortical superficial siderosis as aggressive phenotypes of cerebral amyloid angiopathy: principles of rational management 29

Topuzova M.P., Alekseeva T.M., Zhiryakov A.F., Pavlova T.A. Difficulties of differential diagnosis in multisystem atrophy 39

FROM HISTORY OF NEUROLOGY

Yakhno N.N. 150th anniversary of the clinic of nervous and mental diseases of Moscow University 47

YUBILEE

Valery Leonidovich Golubev (to 80th anniversary) 51

ЛЕКЦИИ, ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ НАРУЖНАЯ ОФТАЛЬМОПЛЕГИЯ

Яковенко Е.В., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Прогрессирующая наружная офтальмоплегия (ПНО) характеризуется прогрессирующим билатеральным птозом и нарушением подвижности глазных яблок в горизонтальном и вертикальном направлениях и представляет собой характерный симптом многих митохондриальных заболеваний, а не отдельную нозологическую форму. ПНО часто возникает совместно с другими системными проявлениями митохондриальной дисфункции. Правильная и ранняя диагностика ПНО первостепенна для оптимального ведения данных пациентов. В статье представлен обзор последних данных по этиологии, спектру клинических проявлений, дифференциальному диагнозу, методам диагностики и лечебным опциям для изолированной хронической ПНО и других ПНО-ассоциированных митохондриальных синдромов.

Ключевые слова: прогрессирующая наружная офтальмоплегия; митохондриальное заболевание; синдром Кернса–Сейра; офтальмоплегия; миопатия.

Для цитирования: Яковенко Е.В., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Прогрессирующая наружная офтальмоплегия. *Российский неврологический журнал*. 2019;24(6):4–13 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2019-24-6-4-13.

Для корреспонденции: Яковенко Елена Владимировна — аспирант нейрогенетического отделения ФГБГУ НЦН; E-mail: helenaabracham@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах
Яковенко Е.В. — e-mail: helenaabracham@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-7514-5736
Федотова Е.Ю. — e-mail: ekfedotova@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-8070-7644
Иллариошкин С.Н. — e-mail: snillario@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-2704-6282

PROGRESSIVE EXTERNAL OPHTHALMOPLEGIA

Iakovenko E.V., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N.

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Progressive external ophthalmoplegia (PEO) is characterized by progressive bilateral ptosis and eye movement disturbances in horizontal and vertical directions and represents a typical symptom of many mitochondrial disorders, but not a separate disease. PEO often occurs together with other systemic manifestations of mitochondrial disfunction. Correct and early diagnosis of PEO is essential for optimal management of these patients. In this review we collected the last data about etiology, spectrum of clinical symptoms, differential diagnosis, diagnostical methods and treatment options for isolated chronic PEO and other PEO-associated mitochondrial syndromes.

Keywords: progressive external ophthalmoplegia; mitochondrial disorder; Kearns–Sayre syndrome; ophthalmoplegia; myopathy.

For citation: Iakovenko E.V., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N. Progressive external ophthalmoplegia. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskiy Zhurnal)*. 2019;24(6):4–13 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2019-24-6-4-13.

For correspondence: Fedotova Ekaterina Yu. — Head of the Department of Neurogenetics in Research Center of Neurology; E-mail: helenaabracham@gmail.com

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.
Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors:
Iakovenko E.V. — e-mail: helenaabracham@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-7514-5736
Fedotova E.Yu. — e-mail: ekfedotova@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-8070-7644
Illarioshkin S.N. — e-mail: snillario@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-2704-6282

Received 05.11.19
Accepted 18.11.19

Термин ***«прогрессирующая наружная офтальмоплегия*** (ПНО)», характеризующийся прогрессирующим двусторонним птозом и симметричным нарушением подвижности глазных яблок в горизонтальном и вертикальном направлениях, представляет собой клинический синдром, который чаще входит в клиническую картину других митохондриальных заболеваний, нежели является изолированной, отдельной нозологической формой.

Впервые ПНО была описана Альбертом фон Грефе в 1858 г. С тех пор понимание этого синдрома значительно расширилось [1]. В 1958 г. T.P. Kearns, G.P. Sayre выявили взаимосвязь между ПНО, дегенерацией сетчатки и нарушением внутрисердечной проводимости как составляющих частей одного синдрома, который в последствии был назван синдромом Кернса–Сейра [2]. В 1968 г. D.A. Drachman ввел термин «офтальмоплегия-плюс» для описания ассоциированных с ПНО системных симптомов [3]. В 1970-е годы были определены гистопатологические характеристики митохондриальных миопатий, обнаружено нарушение оксидативного фосфорилирования в митохондриях, определены некоторые биохимические маркеры митохондриальной дисфункции [4, 5]. С развитием технологий генетического тестирования с 1980-х годов было открыто множество различных мутаций в митохондриальной ДНК (мтДНК), а также в ядерной ДНК, влияющих на митохондриальные функции и приводящих к развитию различных форм митохондриальных заболеваний [6, 7].

ПНО представляет один из наиболее распространенных синдромов митохондриальной миопатии, может возникнуть в любом возрасте в виде постепенно усиливающегося двустороннего птоза и диффузного офтальмопареза. Прогрессирующий птоз обычно является самым заметным и инвалидизирующим симптомом, так как он практически всегда приводит к нарушению полей зрения, косметическому дефекту и необходимости поддержания компенсаторного положения головы в запрокинутом состоянии, что часто нарушает бытовую и социальную адаптацию у пациентов с ПНО. Птоз практически всегда предшествует либо появляется одновременно с офтальмопарезом, хотя существуют редкие случаи ПНО без птоза [8, 9]. Птоз также может быть асимметричным. Отличительной характеристикой птоза при ПНО является нарушение функции мышцы, поднимающей верхнее веко. В то время как нормальная экскурсия верхнего века от максимального взгляда вниз до максимального взгляда вверх при неподвижных бровях равна ≥ 12 мм, у пациентов с ПНО этот показатель часто составляет менее 8–10 мм [10].

Офтальмопарез при ПНО часто остается длительное время не распознанным самими пациентами. Так, в исследовании R.K. Petty и соавт. менее 20% пациентов осознавали ограничение подвижности глаз [8]. В дебюте заболевания при обследовании определяются замедленные и неполные саккады во всех направлениях взора. Парез взора более выражен при взгляде вверх и по горизонтали, в то время как взгляд вниз может быть относительно сохранным [11]. С течением заболевания офтальмоплегия может стать тотальной. Традиционно считалось, что ПНО редко приводит к диплопии, так как офтальмопарез симметричен, однако, несмотря на это, около трети пациентов отмечают выраженную диплопию, которая может быть скорректирована особыми линзами, преимущественно используемыми для чтения. Страбизм чаще проявляется в горизонтальном положении, а не в вертикальном [12].

Спектр митохондриальной патологии, в клинической картине которого встречается синдром ПНО, представлен в табл. 1.

Изолированная ПНО, также носящая название *хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии* (ХПНО), характеризуется исключительно прогрессирующим нарушением движений глазных яблок, сочетающимся с птозом верхнего века. Дебютировать заболевание может в любом возрасте, но преимущественно ХПНО возникает во взрослом возрасте. Дополнительно при обследовании может определяться слабость лицевой мускулатуры и нарушение глотания (дисфагия), но других симптомов митохондриальной дисфункции при данной нозологической форме быть не должно.

Многие пациенты с ПНО имеют системную митохондриальную дисфункцию, которая может не укладываться в критерии известных митохондриальных заболеваний и которую можно классифицировать как *синдром ХПНО-плюс*. В исследовании 40 больных с ХПНО-плюс с поздним началом (определяемый как дебют симптомов после 20 лет) G. Pfeffer и соавт. установили, что у 60% пациентов выявлялась гастроинтестинальная дисфункция, дисфагия у 45%, мигрень у 40%, патологическая утомляемость у 42,5%, нейропсихиатрические нарушения у 37,5%, гипотиреоидит у 15%, диабет у 5% и атрофия зрительных нервов у 5% пациентов [13].

Генетически близкой к ХПНО патологией является *синдром Кернса–Сейра* (КСС), который определяется по наличию триады симптомов: дебют в возрасте до 20 лет, ПНО и пигментная ретинопатия, а также как минимум одним из нижеперечисленных симптомов: нарушение сердечной проводимости, повышение уровня белка в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) более 1 г/л, мозжечковая атаксия, низкий рост, глухота, деменция, и эндокринные нарушения [14]. Хотя ХПНО и КСС имеют много похожих патогенетических черт и относятся к одному спектру заболеваний, степень митохондриальной дисфункции при КСС значительно более распространенная и тяжелая [15]. Практически 90% случаев КСС являются спорадическими, вызванными делециями мтДНК протяженностью от 1 до 10 килобаз, при этом самой частой мутацией, обнаруживаемой в трети случаев КСС, является делеция 4977 пар оснований, она имеет обозначение «частая делеция 4977 п.о.», но также могут встречаться точковые мутации мтДНК, такие как m.3249G>A, m.3255G>A или m.3243A>G в гене митохондриальной тРНК (лейцин) [16, 17].

Таблица 1

Митохондриальные патологии с синдромом ПНО

Митохондриальные заболевания/ синдромы	Клинические характеристики
ХПНО-плюс	Дебют обычно в возрасте старше 20 лет с прогрессирующей наружной офтальмоплегии в сочетании со следующими проявлениями: слабость лицевых мышц, диффузная мышечная слабость, эндокринные нарушения, деменция, атаксия, периферическая нейропатия, нейросенсорная тугоухость, кардиомиопатия, нарушения сердечной проводимости, мигрень
Синдром Кернса–Сейра	Дебют раньше 20 лет с прогрессирующей наружной офтальмоплегии, нарушений сердечной проводимости, пигментной ретинопатии, низкий рост, нейросенсорная тугоухость, атаксия, деменция, мигрень
Сенситивная атаксия с дизартрией и офтальмопарезом (SANDO)	Все характерные черты ХПНО могут присутствовать; прогрессирующая наружная офтальмоплегия, сенситивная атаксия, дизартрия, парез с преимущественно поясно-конечностным паттерном мышечной слабости
Митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами (MELAS)	Дебют в детском или раннем взрослом возрасте, низкий рост, мигрень, эпиприпадки, инсультоподобные эпизоды, деменция**,** атаксия, нейросенсорная тугоухость, генерализованная мышечная слабость, прогрессирующая наружная офтальмоплегия
Миоклонус-эпилепсия с рваными мышечными волокнами (MERRF)	Дебют в позднем детском или во взрослом возрасте, миоклонические и генерализованные эпилептические приступы, атаксия, генерализованная мышечная слабость, прогрессирующая наружная офтальмоплегия
Митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефаломиопатия (MNGIE)	Дебют до 20 лет, прогрессирующая наружная офтальмоплегия**,** слабость конечностей, абдоминальный болевой синдром, диарея и периферическая моторная и сенсорная невропатия
Синдром Лея (подострая некротизирующая энцефаломиопатия)	Дебют в младенческом возрасте, атаксия, эпилептические припадки, нейросенсорная тугоухость, дисфагия, дизартрия, прогрессирующая наружная офтальмоплегия
Синдром Пирсона	Дебют в младенческом возрасте, анемия, нарушения функции поджелудочной железы**,** прогрессирующая наружная офтальмоплегия, нарушение сердечной проводимости, пигментная ретинопатия
Синдром Альперса	Дебют в младенческом возрасте, эпилептические припадки, нарушение печеночных функций, деменция, спастичность, центральная (корковая) слепота

Table 1

Mitochondrial pathologies associated with PEO

Mitochondrial diseases/syndromes	Clinical features
CPEO-plus	Onset usually after 20 years of age with progressive external ophthalmoplegia together with the following features: facial weakness, diffuse muscle weakness, endocrine disturbancies, dementia, ataxia, peripheral neuropathy, sensorineural hearing loss, cardiomyopathy, cardiac conduction defects, migraine
Kearns–Sayre syndrome	Onset before 20 years with progressive external ophthalmoplegia, cardiac conduction abnormalities, pigmentary retinopathy, short stature, sensorineural hearing loss, ataxia, dementia, migraine
Sensory ataxic neuropathy, dysarthria, ophthalmoparesis (SANDO)	All the features of CPEO may present; progressive external ophthalmoplegia, sensory ataxic neuropathy, dysarthria, limb girdle paresis predominate
Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS)	Onset in childhood or early adulthood. Short stature, migraine, epilepsy, stroke-like episodes, dementia, ataxia, sensorineural hearing loss, generalized muscle weakness, progressive external ophthalmoplegia
Myoclonus epilepsy with ragged red fibers (MERRF)	Onset in late childhood or adolescence, myoclonic and generalized epileptic seizures, ataxia, generalized muscle weakness, progressive external ophthalmoplegia
Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE)	Onset before 20 years; progressive external ophthalmoplegia, limb weakness, abdominal pain, diarrhea, and peripheral motor and sensory neuropathy
Leigh syndrome (subacute necrotizing encephalopathy)	Onset in infancy, ataxia, seizures, sensorineural hearing loss, dysphagia, dysarthria, progressive external ophthalmoplegia
Pearson syndrome	Onset in infancy, anemia, pancreatic failure, progressive external ophthalmoplegia, cardiac conduction abnormalities, pigmentary retinopathy
Alpers syndrome	Onset in infancy, epilepsy, liver dysfunction, dementia, spasticity, cortical blindness

Пигментная ретинопатия, наряду с ПНО, является ключевым симптомом КСС [18]. Стоит отметить, что пациенты с ПНО, не подходящие под диагностические критерии КСС, также могут иметь пигментную ретинопатию. Пигментная ретинопатия при этой группе заболеваний имеет особые характеристики и описывается как «соль с перцем», так как пигментный эпителий сетчатки становится пятнистым, с чередованием участков нормального и пораженного эпителия в связи с диффузной депигментацией [19]. В отличие от еще одного наследственного заболевания с поражением сетчатки — пигментного ретинита — изменения пигментного эпителия у пациентов с ПНО наиболее заметны в макуле, перисосочковой области сетчатки и в экваториальной области. Пигментная ретинопатия крайне редко приводит к потере зрения, у большинства пациентов сохраняется нормальная острота и поля зрения. Электроретинограмма показывает неспецифические результаты, варьируя от нормальных значений до дисфункции палочек и колбочек [19]. Учитывая возможность наличия у пациентов с ПНО поражения органа зрения, консультация офтальмолога необходима во всех случаях вне зависимости от наличия или отсутствия жалоб на снижение остроты зрения.

При КСС помимо ПНО и пигментной ретинопатии наиболее частым и жизнеугрожающим симптомом заболевания является вовлечение в патологический процесс сердечной мышцы. Нарушения сердечной проводимости могут развиться у пациентов с КСС в любое время в течение заболевания. Они варьируют от незначительного удлинения интервала PR до полной атриовентрикулярной (АВ) блокады, что может привести к инфаркту миокарда или внезапной смерти в связи с аритмией либо к ишемическому инсульту вследствие кардиальной эмболии [20].

У некоторых пациентов с КСС в патологический процесс может вовлекаться лицевая мускулатура. Вовлечение круговых мышц глаз нарушает способность плотно смыкать веки, а поражение лобной мышцы еще больше затрудняет возможность поднятия век, когда уже присутствует поражение мышцы, поднимающей верхнее веко. Нередко у пациентов развивается дисфагия вследствие поражения жевательных мышц. С прогрессированием заболевания может также развиться слабость мышц шеи и плечевого пояса, а также конечностей. Помимо миопатии, могут наблюдаться следующие неврологические нарушения: мозжечковая атаксия, нейросенсорная тугоухость, невропатия, снижение когнитивных функций. Еще одним признаком КСС является эндокринная дисфункция, которая может развиваться в дебюте заболевания, предшествуя неврологическим симптомам. Частота эндокринных нарушений, по данным разных исследований, варьирует от 35 до 67% и включает следующие нарушения: сахарный диабет, недостаточность гормона роста, гипогонадотропный гипогонадизм, нарушение надпочечниковой функции, первичный гипопаратиреоз [16, 18]. Вовлечение в патологический процесс при КСС центральной нервной системы (ЦНС) было показано в исследованиях аутопсийного материала пациентов, у части из которых обнаруживалась тяжелая демиелинизация проводящих путей (белого вещества) головного мозга. В обзоре B.C. Chu и соавт. при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы у всех 13 исследованных лиц с КСС были выявлены аномалии, включающие генерализованную атрофию вещества головного мозга (2/13), гиперинтенсивность субкортикального белого вещества в режиме Т2 (10/13), гиперинтенсивность в стволе и базальных ганглиях (7/13), однако эти изменения не являются специфичными и не могут являться диагностическими маркерами [21].

Сенситивная атаксия, невропатия, дизартрия и офтальмопарез, или синдром SANDO, является еще одним заболеванием из спектра ассоциированных с ПНО. В литературе отмечается значительное количество перекрестных симптомов этого заболевания. SANDO развивается при мутации в ядерных генах, *POLG* — самый частый ген, отвечающий за развитие SANDO [22]. Мутации в *POLG*, однако, могут приводить к широкому спектру фенотипических проявлений, включая изолированную ХПНО, синдром Альперса, спиноцеребеллярную атаксию с эпилепсией и митохондриальную гастроинтестинальную энцефалопатию (MNGIE) [22].

Митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами (MELAS) — заболевание, название которого включает все отличительные его черты, отмечено распространенной митохондриальной дисфункцией [23]. ПНО не редка при MELAS, была обнаружена у 9/98 (13%) пациентов [24].

Помимо вышеперечисленных заболеваний, ПНО может иметь место также при других митохондриальных дисфункциях — синдромах MERRF, Лея и Пирсона.

На настоящий момент известно, что мутации в гене *OPA1*, вызывающие доминантную атрофию зрительных нервов, также могут вызывать группу ПНО-ассоциированных синдромов [25]. Ген *OPA1* на 3-й хромосоме кодирует синтез белка митохондрий с множеством важных функций, включая поддержание целостности внутренней мембраны, мембранного потенциала митохондрий [26, 27]. По этой причине в тех случаях, когда у пациентов с ПНО обнаруживается двусторонняя оптическая атрофия, в первую очередь должны быть исследованы мутации в гене *OPA1*.

Диагностика ПНО прежде всего основывается на клинических данных [28], однако инструментальная диагностика может помочь в выявлении альтернативных диагнозов и подтвердить ПНО на ранней стадии или в атипичных случаях.

Клинически определить наличие птоза можно с помощью следующих характеристик [29]:

1) ширина глазной щели — расстояние между верхним и нижним веком в покое при взгляде прямо, в норме составляет минимум 10 мм;
2) высота складки верхнего века — расстояние между складкой верхнего века и краем верхнего века,

измеряемое при взгляде вниз и в норме составляющее менее 10 мм;

3) экскурсия века, или функция леватора, — разница в позиции края верхнего века при взгляде вверх и взгляде вниз, в норме является больше или равной 12 мм.

Из всех этих параметров наиболее значимым является экскурсия века, так как с ее помощью можно дифференцировать птоз со сниженной функцией леватора от птоза с сохранной леваторной функцией. Птоз со снижением функции леватора подразумевает поражение мышцы, поднимающей верхнее веко, или нарушение ее двигательного контроля, характерное для ПНО.

При компьютерной томографии орбит следует отметить неспецифическую, диффузную атрофию наружных мышц глаз у пациентов с длительно текущей ПНО [30]. M.C. Ortube и соавт. при исследовании орбит с помощью МРТ с высоким разрешением продемонстрировали гиперинтенсивность в режиме Т1 — «спонгиоформный» сигнал от брюшек наружных мышц глаз у 5 из 5 пациентов с ХПНО [31]. В то время как эти находки были обнаружены в увеличенных мышцах при тиреоидной офтальмопатии и фиброзированных мышцах при врожденном фиброзе наружных мышц глаз, они не обнаруживались в денервированных мышцах или при глазной форме миастении. Несмотря на выраженную офтальмоплегию, средний объем наружных мышц глаз при ПНО снижен незначительно в сравнении с контролем [31].

Диагностика системной митохондриальной дисфункции при ПНО складывается из ряда лабораторных и инструментальных исследований и имеет свои особенности.

Повышенные уровни лактата в крови и в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), связанные с нарушением функции дыхательной цепи, являются неспецифичным и нечувствительным маркером митохондриальных миопатий, включая ХПНО [32], однако проведение тестирования крови после митохондриального стресса (физических упражнений) может повысить чувствительность лактатного теста. Так как большая часть пациентов с ХПНО имеют нормальный или минимально повышенный уровень лактата в крови, тестирование может быть полезно именно при синдромах ХПНО-плюс или при других ПНО-ассоциированных синдромах с более тяжелой системной митохондриальной дисфункцией [23, 32]. Уровень креатинфосфокиназы, обычно нормальный или умеренно повышенный при миотохондриальных миопатиях, не является ключевым в постановке диагноза ХПНО, кроме тех случаев, когда более выраженная миопатия имеет место при синдроме ХПНО-плюс [33].

При электромиографии мышц конечностей можно обнаружить неспецифические признаки миопатии, включая уменьшение праметров потенциалов двигательных единиц (ПДЕ), увеличение числа полифазных ПДЕ, хотя при ХПНО чувствительность метода существенно ниже [34, 35].

Электрокардиография и эхокардиография необходимы для выявления кардиальной патологии и должны периодически проводиться пациентам даже с изолированным ХПНО, не говоря уже о КСС, однако временной интервал между повторными исследованиями все еще не установлен [36].

У многих пациентов с КСС наблюдается повышение уровня белка в цереброспинальной жидкости, поэтому может быть рекомендована люмбальная пункция с целью определения состава ЦСЖ [37].

Вовлечение ЦНС определяется изменениями на МРТ головного мозга, которые могут включать гиперинтенсивные сигналы в режиме FLAIR в стволе головного мозга, базальных ганглиях, таламусе и белом веществе больших полушарий и мозжечка с развитием выраженной лейкоэнцефалопатии и диффузной атрофии вещества головного мозга. Кроме того, региональные нарушения метаболизма в клетках головного мозга можно определить с помощью метода МР-спектроскопии [38, 39]. Однако нейровизуализация не может быть единственным диагностическим методом, так как находки на МРТ не являются достаточно чувствительными и специфичными, чтобы войти в диагностические критерии при митохондриальных заболеваниях, но они могут помочь определить выраженность поражения ЦНС [38].

Генетическое тестирование занимает одно из центральных мест в диагностике митохондриальной патологии. Дефекты как в ядерных, так и в митохондриальных генах могут приводить к митохондриальной дисфункции различными путями, включая нарушение энергопродукции митохондрий, оксидативный стресс, нарушение стабильности митохондриальной ДНК, нарушение митохондриального гомеостаза. Понимание основ молекулярной генетики митохондриальных заболеваний не только позволяет ставить больше точных молекулярно-генетических диагнозов, но также помогает глубже понять важные патофизиологические механизмы этих заболеваний, разработать новые методы лечения.

ПНО характеризуется значительной генетической гетерогенностью. Синдром является спорадическим примерно в 50% случаев. Спорадические случаичасто обусловлены протяженной делецией мтДНК, возникающей *denovo* [40]. ПНО с протяженной делецией мтДНК характеризуется значительной фенотипической вариабельностью, начиная от изолированной ХПНО до КСС и синдрома Пирсона с недостаточностью функционирования костного мозга и поджелудочной железы. Несмотря на вариабельность, показано, что размер и локализация делеции могут определять клинический фенотип, причем более длинные делеции приводят к более тяжелому течению заболевания [41, 42]. Самой частой делецией мтДНК при ПНО является делеция 4977 пар оснований и встречается у трети пациентов [43]. При спорадических мутациях, учитывая выраженную гетероплазмию (наличие как мутантных копий мтДНК, так и здоровых копий «дикого типа» мтДНК) в различных тканях, предпочтительно исследовать мтДНК пораженных тканей. Для ХПНО это преимущественно мышечная ткань, при этом в лейкоцитах периферической крови обнаружить му-

тации чаще всего не удается, что приводит к ложноотрицательным результатам.

В половине случаев возможно проследить наследственную отягощенность, при этом тип наследования различный: аутосомно-доминантный (АД), аутосомно-рецессивный (АР), материнский тип наследования. У пациентов с АД ПНО симптомы могут дебютировать с раннего детского до позднего взрослого возраста (46–60 лет). На настоящий момент определено около 10 генов с АД типом наследования, вызывающих ХПНО, включая *POLG1* (каталитическая субъединица мтДНК-специфической полимеразы гамма) [44], *POLG2* (кодирует дополнительную субъединицу полимеразы гамма), *ANT1/SLC25A4* (специфический митохондриальный переносчик аденинового нуклеотида в сердечной мышце и головном мозге) [45], *Twinkle/C10orf2/PEO1* (мтДНК хеликаза) [46], *RRM2B* [47], *DNA2* [48] и *OPA1* [49], *AFG3L2*. Среди них *POLG1* является самым распространенным каузальным геном. Следствием этих мутаций в ядерной ДНК является нарушение гомеостаза мтДНК и нарушение ее репликации либо нарушение метаболизма митохондриальных нуклеотидов, что приводит к вторичному развитию множества делеций в мтДНК. При таких нарушениях ХПНО может быть изолированным синдромом, но чаще является частью синдрома ХПНО-плюс, проявляясь деменцией, паркинсонизмом, спиноцеребеллярной атаксией, миоклонусом, дизартрией, слабостью бульбарной мускулатуры, эпиприпадками, сенситивной атаксией, гипогонадизмом (синдромом Перро) или тяжелым нарушением функций печени при дебюте в детском возрасте (синдром Альперса). Примечательно, что даже у родственников, имеющих одинаковые мутации, фенотипы могут значительно отличаться [50, 51]. Наличие периферической невропатии является единственным клиническим симптомом, который имеет наиболее высокую предиктивную значимость для мутаций в ядерной ДНК [52].

Аутосомно-рецессивные формы ПНО, связанные с мутациями в генах *TYMP*, *POLG1*, *DGUOK*, *TK2*, *MGM1*, *SPG7* и *RNASEH1*, встречаются значительно реже [53, 54]. Мутации рецессивных форм в ядерных генах могут приводить как к множественным делециям в мтДНК, так и влиять на стабильность мтДНК. При таких нарушениях ПНО обычно не является изолированным синдромом, но становится частью комплексных синдромов: спиноцеребеллярная атаксия с началом в младенческом возрасте (IOSCA), вызванная мутациями в гене *Twinkle*, миопатия, невропатия, гастроинтестинальный синдром, энцефалопатия (MNGIE), вызываемый мутациями в гене *TYMP* [55], SANDO (сенситивная атаксия, невропатия, дизартрия и офтальмопарез) или спиноцеребеллярная атаксия с эпилепсией (SCAE), вызываемая мутациями в гене *POLG1* [22], в гене *DGUOK* — печеночная недостаточность, рабдомиолиз и синдром нижнего мотонейрона [48], проксимальная миопатия с респираторной недостаточностью (ген *MGM1*) [56] либо энцефалопатия с непереносимостью физических нагрузок (ген *RNASEH1*) [57]. Заболевание при наличии мутаций в вышеперечисленных генах обычно дебютирует в более молодом возрасте (до 20 лет).

Материнский тип наследования ХПНО вызывается точковыми мутациями мтРНК, кодирующих митохондриальные транспортные РНК (тРНК): мтРНК^{Лей}, мтРНК^{Глн}, мтРНК^{Ала}, мтРНК^{Тир}, мтРНК^{Лиз}, мтРНК^{Асн}, мтРНК^{Иле} и мтРНК^{Про}. Они могут приводить к развитию мультисистемных митохондриальных заболеваний, таких как, например, MELAS, либо к изолированной ХПНО [58].

Биопсия мышц часто проводится для подтверждения диагноза митохондриальной миопатии, кроме тех случаев, когда ПНО является частью хорошо узнаваемого мультисистемного синдрома, который может быть диагностирован с помощью тестирования ДНК. Чувствительность метода простого гистохимического исследования биоптата мышцы конечности для диагностирования ХПНО составляет около 75% [59], остальные случаи требуют подтверждения путем анализа ДНК [60]. При анализе мышцы, поднимающей верхнее веко, или наружных мышц глаз, взятых при оперативном вмешательстве по коррекции птоза и страбизма, также выявляются изменения, характерные для митохондриальной миопатии [61]. Важно, что мышечная ткань является оптимальным источником мтДНК для анализа и детекции одной протяженной или множества небольших делеций в мтДНК. Это связано с тем, что процентное содержание митохондрий с мутациями (мутантная гетероплазмия) обычно намного выше в скелетных мышцах, чем в клетках крови, фибробластах или других тканях, особенно в случаях спорадических изолированных ХПНО или КСС [62].

Спектр нозологий, с которыми приходится проводить ***дифференциальный диагноз*** у больных с птозом и офтальмопарезом, достаточно широк. Однако правильно собранный анамнез заболевания и клиническое обследование позволяют определить ПНО-ассоциированные расстройства.

Глазная форма миастении гравис или генерализованная миастения с вовлечением глазных мышц может мимикрировать с ХПНО. При миастении отмечаются заметные флуктуации мышечной силы в течение дня, она также характеризуется острым или подострым началом с различной выраженностью птоза, подвижности глазных яблок и страбизма при осмотре. ХПНО очень редко дебютирует остро [63]. При обследовании пациента с ХПНО можно обнаружить легкую утомляемость мышц век, но значительное истощение при пролонгированном тесте взгляда вверх или выраженная разница в подвижности глазных яблок и улучшение состояния во время одного визита указывает на диагноз миастении [64]. Большинство пациентов с ХПНО имеют хроническое течение и минимальное количество других зрительных симптомов помимо птоза и порой диплопии. Диплопия, ассоциированная с ХПНО, обычно стереотипна, то есть образы всегда раздваиваются при взгляде в одном и том же направлении и на той же дистанции, что не типично для миастении. В ати-

пичных случаях, когда ХПНО невозможно отличить от миастении клинически, можно воспользоваться дополнительными методами диагностики: определение титра антител к ацетилхолиновым рецепторам, тестирование с утяжелением, тестирование с прикладыванием льда к веку или проба с кортикостероидами. Электромиография одиночного мышечного волокна не может являться методом дифференциальной диагностики, так как и при миастении, и при ХПНО можно обнаружить изменения феномена джиттера [35].

Большинство других наследственных миопатий не сопровождается вовлечением век и наружных мышц глаз. Исключениями являются окулофарингеальная мышечная дистрофия и миотоническая дистрофия. Патологической отличительной чертой орофарингеальной мышечной дистрофии при мышечной биопсии являются внутриядерные включения волокон, состоящие из неправильно собранного полиаланинированного (с поли-А-хвостом) белка PABPN1, а также агрегаты дисморфичных митохондрий [65]. Примечательной чертой миотонической дистрофии является то, что, хотя это и аутосомно-доминантное заболевание, фенотипические проявления его более выражены при наследовании от матери, чем от отца, а врожденные манифестации были описаны только у детей больных матерей [66]. Эти наблюдения привели к мысли о том, что на развитие миотонической дистофии могут влиять митохондриальные факторы. Однако некоторые проведенные исследования по секвенированию митохондриальной ДНК не обнаружили каких-либо вариантов, ассоциированных с тяжестью фенотипических проявлений [67].

Синдром Миллера–Фишера, вариант синдрома Гийена–Барре, характеризуется атаксией, диффузной офтальмоплегией и арефлексией [29]. Острое начало, арефлексия, выраженная диплопия и параинфекционная природа данного заболевания позволяет отличить его от ХПНО-ассоциированного синдрома. Анти-GQ1b-антитела являются основным диагностическим маркером синдрома Миллера–Фишера и не ассоциированы с ХПНО.

Энцефалопатия Вернике, связанная с дефицитом тиамина, характеризуется различной степенью офтальмоплегии, изменениями когнитивного статуса, атаксией и нистагмом [18]. Подозревать это состояние стоит при наличии в анамнезе алкоголизма, плохого питания, длительной рвоты или предшествующего бариатрического оперативного вмешательства по поводу ожирения. В то время как синдромы ХПНО-плюс могут сочетаться с хронически прогрессирующими деменцией и атаксией, острые нарушения психического статуса и нистагм нехарактерны для ХПНО.

Тиреоидная (эндокринная) офтальмопатия клинически манифестирует с диплопии и подостро прогрессирует от умеренного до тяжелого нарушения движений глазных яблок. В отличие от ХПНО тиреоидная офтальмопатия ассоциируется с ретракцией верхнего века в большинстве случаев и часто сочетается с признаками воспаления глаз, включая отек и покраснение конъюнктивы, периорбитальный отек кожи век и выпячивание глазного яблока [29]. При проведении КТ орбит можно обнаружить утолщение наружных мышц глаз, в то время как при ХПНО мышцы будут атрофичны. Миозит может вызывать диффузные нарушения движений, но, в отличие от ХПНО, он ассоциирован с проявлениями воспаления глазниц, болью и острым течением [58].

Прогрессирующий надъядерный паралич характеризуется нарушением движений глазных яблок по вертикали (при этом, нарушение взгляда вниз манифестирует раньше и является более выраженным, чем затруднение при взгляде вверх), затем могут появиться нарушения движений глазных яблок по горизонтали [68]. Наоборот, при ХПНО обнаруживается диффузная офтальмоплегия с относительно сохранным взглядом вниз. Два этих состояния сложно дифференцировать. В случаях прогрессирующего надъядерного паралича должны присутствовать симптомы паркинсонизма. Так как прогрессирующий надъядерный паралич вызывает надъядерные нарушения подвижности глазных яблок, у этих пациентов должно обнаруживаться улучшение движений глаз при тестировании окулоцефалического рефлекса, а у пациентов с ХПНО этого не выявляется.

ХПНО-подобные синдромы, сопровождающиеся симметричным паркинсонизмом, были описаны в семьях с мутациями в генах *C10ORF2* (*Twinkle*) и *POLG1* [69], а изолированный птоз также встречался в случаях болезни Паркинсона с ранним началом, ассоциированных с мутациями в *PARK2* [70].

Птоз и офтальмопарез могут выявляться при некоторых аутосомно-доминантных атаксиях, в частности при спиноцеребеллярной атаксии 28-го типа (СЦА28), вызванной мутациями в гене *AFG3L2* [71]. Обнаружено, что пациенты с СЦА28 аккумулируют мутации в мтДНК [72], и предполагается, что именно этот механизм приводит к развитию птоза.

Птоз с сохранной функцией мышцы, поднимающей верхнее веко, обычно вызван дефектом вхождения апоневроза леватора в верхнее веко. Синдром расхождения — дезинсерции — является самой частой причиной приобретенного птоза во взрослом возрасте и возникает, когда происходит утеря леватором точки вхождения в верхнюю тарзальную пластинку, а затем он заново входит в более проксимальную порцию тарзальной пластинки или кожу века. Это приводит к увеличенной больше нормы высоте складки века с сохранной экскурсией века [73]. Часто синдром проявляется в пожилом возрасте, но может развиться и раньше при манипуляциях с веками: регулярном использовании контактных линз, частом потирании глаз, инъекциях ботулинического токсина в круговую мышцу глаза для лечения блефароспазма или при офтальмологических операциях [74].

Уровень тонической активности мышцы, поднимающей верхнее веко, зависит от вертикальной позиции глаза. В противоположность верхняя и нижняя тарзальные мышцы остаются одинаково активными во всех направлениях взора, они не являются главными мышцами, участвующими в поднимании века,

но их активность зависит от уровня бодрствования и симпатического тонуса. Таким образом, повреждение тарзальных мышц или их окулосимпатической иннервации (как при синдроме Горнера) приводит к развитию птоза средней или умеренной степени выраженности с сохранной функцией леватора, в то время как более тяжелая степень птоза связана с нарушенной функцией леватора, что наблюдается при слабости мышцы, поднимающей верхнее веко нейрогенной (например, при параличе глазодвигательного нерва) или миогенной природы [75].

Прогрессирующая наружная офтальмоплегия может проявиться при длительном (более 10 лет) приеме нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы у пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [76, 77]. Изменение схемы терапии может остановить прогрессию или полностью восстановить функцию мышц [77]. Лекарственно-индуцированная митохондриальная токсичность может приводить к манифестации до этого субклинической митохондриальной дисфункции с фенотипом ХПНО [77]. Статины, используемые при гиперлипидемии, могут привести к развитию миопатии [78]. В 2008 г. опубликовано исследование, в котором были представленны данные о 256 случаях птоза, диплопии и/или офтальмоплегии, ассоциированных с приемом статинов [79]. Помимо нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и статинов, существует ряд других препаратов, приема которых следует избегать в связи с их негативным влиянием на функционирование митохондрий: вальпроаты, тетрациклин, бигуаниды, хлорамфеникол, барбитураты, фенотиазины.

Лечение ПНО складывается из патогенетической коррекции митохондриальной дисфункции и симптоматического лечения офтальмологической патологии. В то время как офтальмоплегия при ПНО обычно асимптомна, миопатический птоз часто прогрессирует до выраженной степени и изменяет поля зрения, приводя пациента к необходимости принимать неудобное компенсаторное положение с запрокидыванием головы с постоянным сокращением лобной мышцы для поддержания обзора.

Симптоматическое лечение птоза главным образом производится в случаях, когда его степень настолько велика, что ограничивает поле зрения и/или вызывает выраженные косметические нарушения. Консервативные мероприятия включают временное тейпирование верхних век или использование специальных опор, прикрепленных к очкам. Очки с подпорками для век являются нехирургическим методом механического поднимания век при выраженном птозе [80]. Однако пациенты часто неудовлетворены эстетическими качествами таких очков или ощущают дискомфорт при их ношении.

Хирургическое вмешательство является основным методом лечения птоза, ограничивающего поле зрения. Обычно оно рассматривается как необходимое, когда расстояние между краем верхнего века и зрачком составляет менее 2 мм и когда верхнее поле зрения ограничено на 30 градусов при центральной фиксации взора по сравнению с нормальным полем зрения. Хирургические техники для лечения птоза зависят от степени дисфункции мышцы, поднимающей верхнее веко (леватора). При наличии мягкого нарушения функции леватора, резекция и/или перемещение сухожилия леватора по верхнему тарзальному краю является предпочтительным методом. При более значительном нарушении функции леватора проводится подвешивание верхнего века к лобной мышце с использованием силикона или широкой фасции. Несмотря на то что слабость лицевых мышц достаточно часто встречается при ПНО, лобная мышца относительно сохранна, что позволяет достигнуть стойкий положительный эффект после проведения данной процедуры [81]. Лагофтальм, связанный со слабостью верхней прямой мышцы глаза и сниженной силой круговой мышцы глаза, с неполным морганием предрасполагает к поражениям роговицы и выраженной сухости глаз, появляющейся после процедуры подвешивания к лобной мышце. Часто в таких случаях требуется постоянное увлажнение глаз специальными средствами.

Диплопия при ПНО может быть скорректирована призматическими линзами. Также может использоваться хирургическая коррекция страбизма, хотя данный метод не всегда приводит к регрессу симптомов. Прогрессирование ПНО может привести к возвращению страбизма и персистирующей послеоперационной диплопии [82]. Кроме того, важно оценивать и системные риски оперативных вмешательств. Общая анестезия может стать причиной появления новых симптомов заболевания или прогрессирования уже имеющихся [83].

Медикаментозная коррекция митохондриальной дисфункции проводится различными метаболическими препаратами. Наиболее часто используемый митохондриальный антиоксидант у пациентов с митохондриальными заболеваниями — коэнзим Q10. Из разрабатываемой терапии следует отметить синтетический структурно-модифицированный аналог коэнзима Q10- EPI-743 [84]. В настоящее время проводится двойное слепое плацебо-контролируемое исследование данного препарата у пациентов с КСС [85, 86].

Ведутся исследования, целью которых является поиск принципиально новых подходов к лечению митохондриальных заболеваний. Так как большинство пациентов с митохондриальными цитопатиями имеют как мутантные мтДНК, так и «дикий тип» мтДНК (гетероплазмия), теоретически возможно повышение функциональной активности митохондрий со смещением уровня гетероплазмии с помощью селективной деградации мутантной мтДНК. Селективная деградация возможна с помощью нуклеазы с цинковыми пальцами (ZNF), которая специфично связывается с мутантной формой мтДНК, а ее домен эндонуклеаза FOK1 разрезает молекулу ДНК с последующей деградацией. Данное вмешательство снижает уровень мутантных мтДНК и повышает количество «дикого типа» на модели КСС [85]. Однако данные подходы требуют дальнейшего исследования.

Финансирование. Спонсорское финансирование отсутствует.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Von Graefe A. Symptomen lehreder Augenmuskellähmungen. Berlin: Peters, 1867.
2. Kearns T.P., Sayre G.P. Retinitis pigmentosa, external ophthalmophegia, and complete heart block: unusual syndrome with histologic study in one of two cases. *AMA Arch Ophthalmol.* 1958;60(2):280–9.
3. Drachman D.A. Ophthalmoplegia plus. The neurodegenerative disorders associated with progressive external ophthalmoplegia. *Arch Neurol*. 1968;18(6):654–74.
4. Reske-Nielsen E., Lou H.C., Lowes M. Progressive external ophthalmoplegia. Evidence for a generalised mitochondrial disease with a defect in pyruvate metabolism. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1976;54(5):553–73.
5. Olson W., Engel W.K., Walsh G.O., Einaugler R. Oculocraniosomatic neuromuscular disease with ragged-redfibers. *Arch Neurol.* 1972;26(3):193–211.
6. Elliott H.R., Samuels D.C., Eden J.A., Relton C.L., Chinnery P.F. Pathogenicmitochondrial DNA mutations are common in the general population. *Am J HumGenet*.2008;83(2):254–60.
7. Schaefer A.M., McFarland R., Blakely E.L., et al. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. *Ann Neurol.* 2008;63:35–9.
8. Petty R.K., Harding A.E., Morgan-Hughes J.A. The clinical features of mitochondrial myopathy. *Brain.* 1986;109(5):915–38.
9. Bucelli R.C., Lee M.S., McClelland C.M. Chronic Progressive External Ophthalmoplegia in the Absence of Ptosis. *J Neuroophthalmol.* 2016 Sep;36(3):27–4.
10. Shorr N., Christenbury J.D., Goldberg R.A. Management of ptosis in chronic progressive external ophthalmoplegia. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1987;3(3):141–5.
11. Hart P.E., De Vivo D.C., Schapira A.H. Clinical features of the mitochondrial encephalomyopathies. In: Shapira A.H., DiMauro S., eds. Mitochondrial Disorders in Neurology 2. Woburn: Butterworth-Heineman; 2002:35–68.
12. Yu Wai Man C.Y., Smith T., Chinnery P.F., Turnbull D.M., Griffiths P.G. Assessment of visual function in chronic progressive external ophthalmoplegia. *Eye (Lond)*. 2006;20(5):564–8.
13. Pfeffer G., Sirrs S., Wade N.K., Mezei M.M. Multisystem disorder in late-onset chronic progressive external ophthalmoplegia. *Can J Neurol Sci*. 2011;38(1):119–23.
14. Phadke M., Lokeshwar M.R., Bhutada S., Tampi C., Saxena R., Kohli S., Shah K.N. KearnsSayre Syndrome — case report with review of literature. *Indian J Pediatr.* 2012 May;79(5):650–4.
15. Reichmann H., Degoul F., Gold R., Meurers B., Ketelsen U.P., Hartmann J., Marsac C., Lestienne P. Histological, enzymatic and mitochondrial DNA studies in patients with Kearns-Sayre syndrome and chronic progressive external ophthalmoplegia. *Eur Neurol.* 1991;31(2):108–13.
16. Tsang S.H., Aycinena A.R.P., Sharma T. Mitochondrial Disorder: Kearns–Sayre Syndrome. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018;1085:161–162.
17. Saldaña-Martínez A., Muñoz M.L., Pérez-Ramírez G., Montiel-Sosa J.F., Montoya J., Emperador S., et al. Whole sequence of the mitochondrial DNA genome of Kearns Sayre Syndrome patients: Identification of deletions and variants. *Gene.* 2019 Mar 10;688:171–181.
18. Miller N.R., Walsh F.B., Hoyt W.F. Walsh and Hoyt's clinical neuro- ophthalmology. Vol. 1. 6th ed. Philadelphia, Pa; London: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
19. Mullie M.A., Harding A.E., Petty R.K., Ikeda H., Morgan-Hughes J.A., Sanders M.D. The retinal manifestations of mitochondrial myopathy. A study of 22 cases. *Arch Ophthalmol.* 1985;103(12):1825–30.
20. Young T.J., Shah A.K., Lee M.H., Hayes D.L. Kearns-Sayre syndrome: a case report and review of cardiovascular complications. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28(5):454–7.
21. Chu B.C., Terae S., Takahashi C., Kikuchi Y., Miyasaka K., Abe S. et al. MRI of the brain in the Kearns–Sayre syndrome: report of four cases and a review. *Neuroradiology.* 1999;41(10):759–64.
22. Hanisch F., Kornhuber M., Alston C.L., Taylor R.W., Deschauer M., Zierz S. SANDO syndrome in a cohort of 107 patients with CPEO and mitochondrial DNA deletions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(6):630–4.
23. El-Hattab A.W., Adesina A.M., Jones J., Scaglia F. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab*. 2015;116(1–2):4–12.
24. Hirano M., Pavlakis S.G. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol.* 1994;9(1):4–13.
25. Yu-Wai-Man P., Griffiths P.G., Gorman G.S., et al. Multi-system neurological disease is common in patients with OPA1 mutations. *Brain*. 2010;133(Pt 3):771–86.
26. Liskova P., Ulmanova O., Tesina P., et al. Novel OPA1 missense mutation in a family with optic atrophy and severe widespread neurological disorder. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(3):225–31.
27. Amati-Bonneau P., Valentino M.L., Reynier P. et al. OPA1 mutations induce mitochondrial DNA instability and optic atrophy 'plus' phenotypes. *Brain.* 2008;131(Pt 2):338–51.
28. Lee A.G., Brazis P.W. Chronic progressive external ophthalmoplegia. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2002;2(5):413–7.
29. Liu G.T., Volpe N.J., Galetta S.L. Neuro-Ophthalmology: Diagnosis and Management. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier (2010).
30. Okamoto K., Ito J., Tokiguchi S., Furusawa T. Atrophy of bilateral extraocular muscles — CT and clinical features of seven patients. *J Neuro-Ophthalmol*. 1996;16(4):286–8.
31. Ortube M.C., Bhola R., Demer J.L. Orbital magnetic resonance imaging of extraocular muscles in chronic progressive external ophthalmoplegia: specific diagnostic findings. *J Aapos.* 2006;10(5):414–8.
32. Mitochondrial Medicine Society's Committee on Haas R.H., Parikh S. et al. The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease. *Mol Genet Metab*. 2008;94(1):16–37.
33. Pfeffer G., Chinnery P.F. Diagnosis and treatment of mitochondrial myopathies. *Ann Med*. 2013;45(1):4–16.
34. Milone M., Wong L.J. Diagnosis of mitochondrial myopathies. *Mol Genet Metab.* 2013;110(1–2):35–41.
35. Krendel D.A., Sanders D.B., Massey J.M. Single fiber electromyography in chronic progressive external ophthalmoplegia. *Muscle Nerve.* 1987;10(4):299–302.
36. Trivedi M., Goldstein A., Arora G. Prophylactic pacemaker placement at first signs of conduction disease in Kearns-Sayre syndrome. *Cardiol Young.* 2018 Dec;28(12):1487–1488.
37. Shemesh A., Margolin E. Kearns Sayre Syndrome. 2019 Jun 3. StatPearls[Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan.
38. Nguyen M.T.B., Micieli J., Margolin E. Teaching NeuroImages: Kearns-Sayre syndrome. *Neurology.* 2019 Jan 29;92(5):e519–e520.
39. Berio A., Piazzi A., Traverso C.E. Kearns-Sayre syndrome with facial and white matter extensive involvement: a (mitochondrial and nuclear gene related?) neurocristopathy? *Pediatr Med Chir.* 2017 Dec 15;39(4):169.
40. Moraes C.T., DiMauro S., Zeviani M., et al. Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *N Engl J Med*. 1989;320(20):1293–9.
41. Lopez-Gallardo E., Lopez-Perez M.J., Montoya J., Ruiz-Pesini E. CPEO and KSS differ in the percentage and location of the mtDNA deletion. *Mitochondrion.* 2009;9(5):314–7.
42. Mancuso M., Orsucci D., Angelini C., et al. Redefining phenotypes associated with mitochondrial DNA single deletion. *J Neurol.* 2015;262(5):1301–9.
43. Schon E.A., Rizzuto R., Moraes C.T. et al. (1989). A direct repeat is a hotspot for large-scale deletion of human mitochondrial DNA. *Science.* 244:346–349.
44. Lamantea E., Tiranti V., Bordoni A. et al. Mutations of mitochondrial DNA polymerase gammaA are a frequent cause of autosomal dominant or recessive progressive external ophthalmoplegia. *Ann Neurol*. 2002;52(2):211–9.
45. Kaukonen J., Juselius J.K., Tiranti V. et al. Role of adenine nucleotide translocator 1 in mtDNA maintenance. *Science.* 2000;289(5480):782–5.

46. Spelbrink J.N., Li F.Y., Tiranti V., et al. Human mitochondrial DNA deletions associated with mutations in the gene encoding Twinkle, a phage T7 gene 4-like protein localized in mitochondria. *Nat Genet.* 2001;28(3):223–31.
47. Tyynismaa H., Ylikallio E., Patel M., Molnar M.J., Haller R.G., Suomalainen A. A heterozygous truncating mutation in RRM2B causes autosomal-dominant progressive external ophthalmoplegia with multiple mtDNA deletions. *Am J Hum Genet.* 2009;85(2):290–5.
48. Ronchi D., Di Fonzo A., Lin W., et al. Mutations in DNA2 link progressive myopathy to mitochondrial DNA instability. *Am J Hum Genet.* 2013;92(2):293–300.
49. Hudson G., Amati-Bonneau P., Blakely E.L., et al. Mutation of OPA1 causes dominant optic atrophy with external ophthalmoplegia, ataxia, deafness and multiple mitochondrial DNA deletions: a novel disorder of mtDNA maintenance. *Brain.* 2008;131(Pt 2):329–37.
50. Hirano M., DiMauro S. ANT1, twinkle, POLG, and TP — new genes open our eyes to ophthalmoplegia. *Neurology.* 2001;57(12):2163–5.
51. Gonzalez-Vioque E., Blazquez A., Fernandez-Moreira D., et al. Association of novel POLG mutations and multiple mitochondrial DNA deletions with variable clinical phenotypes in a Spanish population. *Arch Neurol*. 2006;63(1):107–11.
52. Horga A., Pitceathly R.D., Blake J.C., et al. Peripheral neuropathy predicts nuclear gene defect in patients with mitochondrial ophthalmoplegia. *Brain.* 2014;137(Pt 12):3200–12.
53. Pfeffer G., Gorman G.S., Griffin H., et al. Mutations in the SPG7 gene cause chronic progressive external ophthalmoplegia through disordered mitochondrial DNA maintenance. *Brain.* 2014 May;137(Pt 5):1323–36.
54. Lamantea E., Tiranti V., Bordoni A., et al. Mutations of mitochondrial DNA polymerase gammaA are a frequent cause of autosomal dominant or recessive progressive external ophthalmoplegia. *Ann Neurol.* 2002;52(2):211–9.
55. Nishino I., Spinazzola A., Hirano M. Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. *Science*. 1999;283(5402):689–92.
56. Kornblum C., Nicholls T.J., Haack T.B., et al. Loss-of-function mutations in MGME1 impair mtDNA replication and cause multisystemic mitochondrial disease. *Nat Genet.* 2013;45(2):214–9.
57. Reyes A., Melchionda L., Nasca A., et al. RNASEH1 mutations impair mtDNA replication and cause adult-onset mitochondrial encephalomyopathy. *Am J Hum Genet.* 2015;97(1):186–93.
58. McClelland C., Manousakis G., Lee M.S. Progressive External Ophthalmoplegia. *CurrNeurol Neurosci Rep*. 2016 Jun;16(6):53.
59. Sundaram C., Meena A.K., Uppin M.S., et al. Contribution of muscle biopsy and genetics to the diagnosis of chronic progressive external opthalmoplegia of mitochondrial origin. *J Clin Neurosci.* 2011;18(4):535–8.
60. Schaefer A.M., Blakely E.L., Griffiths P.G., Turnbull D.M., Taylor R.W. Ophthalmoplegia due to mitochondrial DNA disease: the need for genetic diagnosis. *Muscle Nerve.* 2005;32(1):104–7.
61. Pfeffer G., Waters P.J., Maguire J., Vallance H.D., Wong V.A., Mezei M.M. Levator palpebrae biopsy and diagnosis of progressive external ophthalmoplegia. *Can J Neurol Sci.* 2012;39(4):520–4.
62. Wong L.J. Next generation molecular diagnosis of mitochondrial disorders. *Mitochondrion.* 2013;13(4):379–87.
63. Gonzalez-Moron D., Bueri J., Kauffman M.A. Progressive external ophthalmoplegia (PEO) due to a mutation in the C10orf2 (PEO1) gene mimicking a myasthenic crisis. *BMJ Case Rep.* 2013;2013.
64. Behbehani R., Sharfuddin K., Anim J.T. Mitochondrial ophthalmoplegia with fatigable weakness and elevated acetylcholine receptor antibody. *J Neuroophthalmol.* 2007;27(1):41–4.
65. Wong K.T., Dick D., Anderson J.R. Mitochondrial abnormalities in oculo- pharyngeal muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 1996; 6(3):163–6.
66. Yum K., Wang E.T., Kalsotra A. Myotonic dystrophy: disease repeat range, penetrance, age of onset, and relationship between repeat size and phenotypes. *Curr Opin Genet Dev*. 2017; 44:30–7.
67. Poulton J., Harley H.G., Dasmahapatra J., Brown G.K., Potter C.G., Sykes B. Mitochondrial DNA does not appear to influence the congenital onset type of myotonic dystrophy. *J Med Genet.* 1995;32(9):732–5.
68. Hamedani A.G., Gold D.R. Eyelid Dysfunction in Neurodegenerative, Neurogenetic,and Neurometabolic Disease. *Front Neurol.* 2017; Jul 18;8:329.
69. Kiferle L., Orsucci D., Mancuso M., Lo Gerfo A., Petrozzi L., Siciliano G., et al. Twinkle mutation in an Italian family with external progressive ophthalmoplegia and parkinsonism: a case report and an update on the state of the art. *Neurosci Lett.* 2013; 556:1–4.
70. Amboni M., Pellecchia M.T., Cozzolino A., Picillo M., Vitale C., Barone P., et al. Cerebellar and pyramidal dysfunctions, palpebral ptosis and weakness as the presenting symptoms of PARK-2. *Mov Disord*. 2009;24(2):303–5.
71. Zuhlke C., Mikat B., Timmann D., Wieczorek D., Gillessen-Kaesbach G., Burk K. Spinocerebellar ataxia 28: novel AFG3L2 mutation in a German family with young onset, slow progression and saccadic slowing. *Cerebellum Ataxias*. 2015;2:19.
72. Gorman G.S., Pfeffer G., Griffin H., Blakely E.L., Kurzawa-Akanbi M., Gabriel J., et al. Clonal expansion of secondary mitochondrial DNA deletions associated with spinocerebellar ataxia type 28. *JAMA Neurol.* 2015;72(1):106–11.
73. Kersten R.C., de Conciliis C., Kulwin D.R. Acquired ptosis in the young and middle-aged adult population. *Ophthalmology*. 1995;102:924–8.
74. Verhulst S., Smet H., De Wilde F., Tassignon M.J. Levator aponeurosis dehiscence in a patient treated with botulinum toxin for blepharospasms and eyelid apraxia. *Bull Soc Belge Ophthalmol.* 1994;252:51–3.
75. Ng J., Papandreou A., Jeales S.J., Kurian M.A. Monoamine neurotransmitter disorders — clinical advances and future directions. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:567–84.
76. Pineles S.L., Demer J.L., Holland G.N., Ransome S.S., Bonelli L., Velez F.G. External ophthalmoplegia in human immunodeficiency virus- infected patients receiving antiretroviral therapy. *J aapos*. 2012;16(6):529–33.
77. Pfeffer G., Cote H.C., Montaner J.S., Li C.C., Jitratkosol M., Mezei M.M. Ophthalmoplegia and ptosis: mitochondrial toxicity in patients receiving HIV therapy. *Neurology.* 2009;73(1):71–2.
78. Draeger A., Monastyrskaya K., Mohaupt M., et al. Statin therapy induces ultrastructural damage in skeletal muscle in patients with- out myalgia. *J Pathol.* 2006;210(1):94–102.
79. Fraunfelder F.W., Richards A.B. Diplopia, blepharoptosis, and ophthalmoplegia and 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase inhibitor use. *Ophthalmology.* 2008;115(12):2282–5.
80. Lapid O., Lapid-Gortzak R., Barr J., Rosenberg L. Eyelid crutches for ptosis: a forgotten solution. *Plast Reconstr Surg.* 2000;106(5):1213–4.
81. de Castro F.A., Cruz A.A., Sobreira C.F. Brow motility in mitochondrial myopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2010;26(6):416–9.
82. Wallace D.K., Sprunger D.T., Helveston E.M., Ellis F.D. Surgical management of strabismus associated with chronic progressive external ophthalmoplegia. *Ophthalmology.* 1997;104(4):695–700.
83. Finsterer J., Haberler C., Schmiedel J. Deterioration of Kearns-Sayre syndrome following articaine administration for local anesthesia. *Clin Neuropharmacol.* 2005;28:148–9.
84. Parikh S., Goldstein A., Koenig M.K., Scaglia F., Enns G.M., Saneto R. et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a con- sensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med: Off J Am Coll Med Genet*. 2015;17:689–701.
85. Murauresku C.C., McCormick E.M., Falk M.J. Mitochondrial Disease: Advances in clinical diagnosis, management, therapeutic development, and preventative strategies. *Curr Genet Med Rep*. 2018 Jun;6(2):62–72.
86. Sadun A.A., Chicani C.F., Ross-Cisneros F.N., Barboni P., Thoolen M., Shrader W.D. et al. Effect of EPI-743 on the clinical course of the mitochondrial disease Leber hereditary optic neuropathy. *Arch Neurol.* 2012 Mar;69(3):331–8.

ОБЗОРЫ

© ПАРФЕНОВА Е.В., 2019

КОГНИТИВНО-ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ИНСОМНИИ

Парфенова Е.В.

ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

В развитии хронической инсомнии большое значение имеют когнитивные и поведенческие факторы, что объясняет эффективность когнитивно-поведенческой терапии (КПТ), которая может быть использована как в сочетании с лекарственной терапией, так и без нее. Анализируются вопросы проведения КПТ, ее различные методики, эффективность в сравнении с лекарственной терапией. Отмечается, что КПТ позволяет скорректировать ошибочные мысли (когнитивные ошибки) и поведенческие паттерны, отрицательно влияющие на качество и продолжительность сна. Обсуждаются вопросы оптимизации применения КПТ в клинической практике.

К л ю ч е в ы е с л о в а: обзор, инсомния, когнитивно-поведенческая терапия.

Для цитирования: Парфенова Е.В. Когнитивно-поведенческая терапия при инсомнии. *Российский неврологический журнал*. 2019;24(6):14–20 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2019-24-6-14-20.
Для корреспонденции: Парфенова Елена Владимировна, научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы», 115419, Москва, ул. Донская, 43.
E-mail: parfenovaelenavlad@gmail.com
Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Информация об авторе. Парфенова Е.В., https://orcid.org/0000-0003-4694-4202

COGNITIVE-BEHAVIORAL THERAPY IN INSOMNIA

Parfenova E.V.

Z.P. Solovyev Research and Practical Center of Psychoneurology, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Cognitive and behavioral factors are of great importance in the development of chronic insomnia, which explains the effectiveness of cognitive-behavioral therapy (CBT). CBT can be used both in combination with drug therapy and without it. This review gathers the existing information about conducting CBT, its various methods and effectiveness in comparison with drug therapy. CBT allows correcting erroneous thoughts (cognitive errors) and behavioral patterns that adversely affect the quality and duration of sleep. The issues of optimizing the use of CBT in clinical practice are discussed.

K e y w o r d s: review, insomnia, cognitive-behavioral therapy.

For citation: Parfenova E.V. Cognitive-Behavioral Therapy in Insomnia. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2019;24(6):14–20 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2019-24-6-14-20.
For correspondence: Elena V. Parfenova, researcher of the Z.P. Solovyev Research and Practical Center of Psychoneurology, Moscow Healthcare Department, 115419, Donskaya St 43, Moscow, Russia.
E-mail: parfenovaelenavlad@gmail.com
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Acknowledgements. The study had no sponsorship.
Information about author: Parfenova E.V., https://orcid.org/0000-0003-4694-4202

Received 31.10.19
Accepted 08.11.19

Введение

Инсомния определяется как синдром, характеризующийся наличием повторяющихся нарушений инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающих, несмотря на наличие достаточных условий и времени для сна, и проявляющихся различными нарушениями дневной деятельности [1]. Частота хронической инсомнии колеблется в развитых странах от 10 до 35% [2, 3]. Инсомния снижает качество жизни, ухудшая дневное самочувствие пациента, вызывая множество жалоб (сонливость, слабость, головокружение, повышенная раздражительность) и негативно влияя на когнитивные функции [4]. Хроническая инсомния накладывает существенное экономическое бремя на общество, снижая производительность труда, повышая расходы на здравоохранение и вследствие наличия дневной сонливости увеличивая риск дорожно-транспортных происшествий в 2,5–4,5 раза и производственных травм в 8 раз [5].

Психические и психологические факторы инсомнии

Существует высокая степень связи между инсомнией и психическими расстройствами, такими как депрессия, тревога и посттравматическое стрессовое расстройство [6]. Повышает риск развития инсомнии и наличие коморбидных заболеваний: синдром беспокойных ног, хроническая боль, синдром обструктивного апноэ, парасомнии [7]. У людей с определенными личностными чертами, такими как перфекционизм, амбициозность, невротизм, низкая экстраверсия, склонность к депрессии и беспокойству, более высок риск развития инсомнии [8].

К провоцирующим факторам относят стрессовые ситуации, которые вызывают негативные эмоциональные реакции и иногда приводят к нарушению деятельности (например, снижение или потеря работоспособности) [9]. Сохранение стрессовой ситуации в течение длительного времени приводит к развитию дезадаптивного поведения (дневной сон, снижение дневной активности) [9]. Инсомния чаще диагностируется у людей с психосоциальным стрессом, таким как развод, смерть супруга и злоупотребление алкоголем или наркотиками [8]. По результатам опросов, первостепенной причиной развития инсомнии является стресс; негативное влияние стресса на сон отмечают 75% российских граждан [10].

Поддерживающие инсомнию факторы представлены формированием дисфункциональных суждений о сне и дезадаптивного поведения, а также эмоциональной и соматической гиперактивацией, которая развивается вследствие реакции организма на стрессовые воздействия [11]. Пациенты имеют большее количество негативных мыслей о сне, здоровье, работе, семейных отношениях по сравнению с контрольной группой [12, 13]. Наличие негативных мыслей (страх не уснуть, проснуться уставшим) непосредственно перед сном приводит к пресомническим нарушениям и увеличению времени засыпания [12]. Пациенты с инсомнией стараются раньше ложиться и спать больше часов. Психологические нарушения сна (тревожные мысли перед сном) в 10 раз чаще вызывают инсомнию, чем соматические нарушения [14]. В качестве самых частых причин инсомнии были названы следующие утверждения: «я не могу очистить свой разум от мыслей» и «в моем мозге постоянно крутятся мысли» [15].

Пациенты замечают возрастные изменения сна и могут считать их симптомами серьезных нарушений сна или здоровья в целом. С возрастом происходят изменения в циркадном ритме, структуре сна (уменьшение длительности отдельных стадий и фаз сна), снижается его продолжительность и выработка мелатонина, что приводит к фрагментарному сну [16]. На нарушения сна в процессе старения влияют не физиологические изменения, а адаптация к ним, поэтому жалобы на нарушения чаще исходят от пациентов пожилого возраста, чем от молодых [17, 18]. Молодые люди и подростки склонны самостоятельно сокращать время ночного сна, считая его бесполезной тратой времени, поэтому необходимо объяснение роли сна в функционировании организма для данной группы пациентов [19].

Общие вопросы лечения инсомнии

Лечение инсомнии направлено на улучшение качественного и количественного аспектов сна, снижение уровня тревоги, связанного с нарушением сна, повышение дневной активности [20]. Оно включает в себя два направления: психотерапевтические техники и медикаментозное лечение. Многие пациенты предпочитают нефармакологические методы лечения, однако большинство (около двух третей) пациентов принимают снотворные средства [21, 22]. Лекарственная терапия рекомендуется на короткий период, чтобы избежать зависимости от препарата и побочных эффектов, часто оказывающих негативное влияние на когнитивные функции, в частности на память.

Даже при тяжелой инсомнии и снижении повседневной активности пациенты редко обращаются за профессиональной помощью [23]. Вместо этого используются методы самолечения, например использование безрецептурных снотворных, седативных препаратов или алкогольные напитки. Перечисленные способы самолечения предполагают только временное и ограниченное улучшение сна, но вызывают привыкание и побочные эффекты, которые могут представлять значительную угрозу для здоровья в долгосрочной перспективе и закреплять дезадаптивное поведение. Инсомния диагностируется в 5–10 раз чаще у людей, злоупотребляющих психоактивными веществами (ПАВ). Частое использование ПАВ (наркотические вещества, алкоголь, рецептурные лекарственные средства) приводит к эпизодическим нарушениям сна у 96% респондентов, и к инсомнии средней или тяжелой степени — у 56% [24, 25].

Среди психологических методов терапии инсомнии ведущее значение имеет когнитивно-поведенческая терапия (КПТ). Систематические обзоры указывают на эффективность и безопасность применения КПТ для лечения пациентов с хронической инсомнией, при этом результаты психотерапии в отношении нормализации сна сохраняются дольше, чем при лекарственной терапии [26–28]. Эффективность КПТ в течение 6–10 нед сопоставима или превосходит лекарственные средства и сохраняется до 3 лет. Данный вид терапии полезен для пациентов, принимающих снотворные, и позволяет сократить количество принимаемых лекарств или даже отменить их [28–30]. Наилучшие долгосрочные результаты может дать комбинированная психотерапия и фармакотерапия на первом этапе лечения с последующим исключением медикаментов. Такой подход наиболее эффективен при острой инсомнии, он повышает эффективность медикаментозной терапии и обеспечивает устойчивость результатов психотерапии [31, 32]. После применения КПТ общее время сна чаще всего увеличивается не сразу, а постепенно, в отличие от лекарственных средств, действие которых наступает быстрее. Однако после приема лекарственных средств эффект держится недолго,

побуждая пациентов заново начать фармакотерапию, а после психотерапии пациентам не требуется прием снотворных препаратов примерно в течение одного года [33]. Использование техник КПТ эффективно при лечении инсомнии у пациентов, страдающих депрессией или хронической болью [34].

Проведение когнитивно-поведенческой терапии

КПТ является структурированной программой, направленной на выявление и изменение автоматических негативных мыслей, а также коррекцию дезадаптивного поведения [29]. Автоматические мысли при инсомнии чаще всего связаны с нереалистичными ожиданиями от сна, с катастрофизацией последствий нарушения сна, со страхом не уснуть [21]. Психотерапевтические методики направлены на прекращение мониторинга сна и собственного состояния после пробуждения.

Курс терапии проводится в 6 сеансов в течение 6–8 нед. квалифицированным специалистом. Во время терапии пациенту рекомендуется вести дневник сна в течение 1–2 нед. КПТ может проводиться индивидуально или в формате групповых занятий. Набирают популярность приложения, доступные в интернете, их эффективность близка к групповой или индивидуальной психотерапии [35]. Преимущество виртуальных видов терапии заключается в их экономической выгодности для пациента, меньшей затрате времени и подходит для людей, которые по разным причинам не решаются или не могут посетить психотерапевта [36]. Основным ограничением электронных версий является необходимость навыка самоконтроля и самоорганизации, который в классической психотерапии создается терапевтом за счет регулярности сессий. Самостоятельное планирование сессий может привести к их пропуску и снижению мотивации. Модификацией классического курса терапии является вариант КПТ, состоящий из 1–2 сеансов или телефонных разговоров, эффективность которых подтверждена в исследованиях [37].

В КПТ можно выделить несколько компонентов: контроль стимулов сна, когнитивная терапия, гигиена сна, релаксационные техники, ограничение сна. Некоторые из методик эффективны как единственный метод терапии, однако максимальная эффективность достигается при многокомпонентном лечении, включающем все методики [29, 38].

Методики КПТ

Контроль стимулов. Цель данного метода — создать модель поведения, направленную на укрепление ассоциативной связи между кроватью и сном [39]. Пациентам рекомендуется создать новый паттерн поведения, который включает в себя следующие пункты [40]:

- устранить любую деятельность в постели, кроме сна и секса;
- ложиться спать только при ощущении сонливости, а не физической усталости;
- при неспособности уснуть в течение 15–20 мин встать с кровати, уйти в другую комнату и заняться спокойными видами деятельности (чтение, вязание);
- возвращаться в спальню только в том случае, если при выполнении спокойной деятельности почувствовали сонливость;
- время утреннего пробуждения должно быть постоянным вне зависимости от длительности сна; режим должен сохраняться и в выходные дни.

Метод контроля стимуляции помогает сократить время засыпания с 64 до 34 мин [41]. В пожилом возрасте не рекомендуется часто вставать с постели пациентов из-за риска падений [42]. Контроль стимулов эффективен при инсомнии с трудностями засыпания или поддержания сна, он может использоваться самостоятельно или совместно с другими методиками [41].

Ограничение продолжительности сна. Эффективность сна достигается сокращением времени пребывания в кровати, в результате чего сокращается время засыпания и число ночных пробуждений. Время пребывание в кровати должно быть не менее 4,5–5 ч во избежание дневной сонливости [39, 43, 44]. Из-за сокращения ночного сна сонливость вечером возникает быстрее и способствует быстрому засыпанию. После повышения эффективности сна длительность ночного сна постепенно увеличивается (на 15–20 мин каждую неделю), а при снижении эффективности (ниже 80%) — уменьшается. Эффективность сна рассчитывается по формуле: время сна, деленное на время, проведенное в постели, и умноженное на 100%. Эффективным считается сон с результатом более 85%. Продолжительность ночного сна не должна увеличиваться даже после ночи с нарушением сна; постоянное соблюдение режима необходимо для синхронизации эндогенного циркадного ритма, который регулирует сон и бодрствование [39].

Использование данного метода снижает время засыпания с 48 до 19 мин [40]. Ограничение продолжительности сна и контроль стимула приравниваются по эффективности лечения инсомнии к фармакотерапии. Сложность реализации метода заключается в том, что пациенты в дневное время могут испытывать сонливость, ухудшающую самочувствие и работоспособность, поэтому отказываются использовать данный метод лечения. От них требуется высокий уровень мотивации и ежедневное соблюдение режима. Данный метод эффективен как единственный метод терапии, так и в комбинации с другими методами и устраняет интрасомнические и пресомнические нарушения сна.

Методику необходимо применять с осторожностью при лечении пациентов с эпилепсией, манией, парасомниями из-за возможно ухудшения состояния. Есть данные о негативном влиянии метода на течение депрессии, особенно у лиц молодого возраста [45, 46].

Гигиена сна. Впервые рекомендации по гигиене сна были составлены в 1977 г. на основании клинических наблюдений за пациентами с нарушениями сна, затем рекомендации оформились в список, состоящий из паттернов поведения перед сном, условий окружающей среды и других факторов, свя-

занных со сном. С точки зрения модели гигиены сна инсомния возникает у пациентов, которые отклоняются от паттернов поведения, необходимых для качественного сна. Цель гигиены сна — изменение образа жизни для повышения эффективности сна с помощью следующих рекомендаций [39, 47]:

- соблюдение режима (ложиться и вставать в одно и то же время в будни и выходные);
- исключение дневного сна, особенно во второй половине дня;
- отказ от позднего ужина;
- отказ от приема поздним вечером алкоголя, кофе и чая, курения перед сном;
- организация физической активности не позднее 3 ч до сна;
- снижение перед сном умственной нагрузки, перенос важных дел на утро;
- соблюдение диеты, режима физических упражнений;
- применение перед сном теплого душа;
- организация условий для сна (удобные спальные принадлежности, проветривание спальни, снижение шума и освещенности в спальне);
- отказ от приема жидкостей, в том числе воды, поздним вечером и перед сном;
- отказ от определения времени на часах при ночных пробуждениях;
- использование записей с имитацией «белого шума»;
- ванны или ароматические масла, обладающие расслабляющим эффектом (хвойное масло, морская соль).

Кроме перечисления рекомендаций, необходимо объяснить пациенту значимость изменения образа жизни и последствия вредных привычек. Например, многие пациенты используют алкоголь, антигистаминные и растительные препараты в роли снотворного. Применение алкоголя действительно позволяет ускорить засыпание, но приводит к частым ночным пробуждениям, фрагментации сна, а систематическое применение оказывает негативное влияние на внутренние органы и когнитивные функции [23, 48].

Для оценки гигиены сна используют индекс гигиены сна, шкалы осведомленности и практики гигиены сна. Процент нарушения гигиены сна среди пациентов с инсомнией составляет 72,2%. В некоторых случаях применение правил гигиены сна вне терапии повышает эффективность сна, но чаще всего этот метод с успехом применяется в совокупности с другими методиками КПТ [43, 49, 50].

Пациенты часто снижают повседневную активность по причине дневной сонливости и слабости, однако ежедневные утренние и вечерние физические нагрузки важны для поддержания здорового сна. Длительные (дольше 1,5 ч) или интенсивные нагрузки должны быть закончены за несколько часов до сна [39, 51].

При правильном планировании дневной активности увеличивается продолжительность и улучшается качество сна, сокращается дневной сон. Таким образом, для нормализации ночного сна необходимо корректировать поведение не только перед сном, но и в течение дня [52].

Релаксационные техники. Релаксационная терапия базируется на высоком уровне физиологического и когнитивного возбуждения в течение дня и ночи у пациентов с инсомнией. Релаксационные методики представлены методом прогрессивной мышечной релаксации, аутогенной тренировкой, техниками визуализации, дыхательной гимнастикой и майндфулнес-терапией. Данные методики способствуют снижению идеаторного (автоматические тревожные мысли) и моторного возбуждения. Прогрессивная мышечная релаксация — хорошо известный метод снижения соматического напряжения с помощью поочередного напряжения и расслабления мышц в упорядоченной последовательности от головы до пальцев ног. Большинство исследований подтверждают эффективность прогрессивной мышечной релаксация в лечении инсомнии. Метод относительно прост, поэтому пациенты быстро обучаются и используют его самостоятельно при пресомнических и интрасомнических нарушениях сна. Применение техник майндфулнес-терапии также показало свою эффективность лечения инсомнии в нескольких исследованиях при комбинации с КПТ, однако требуются дальнейшие исследования для установления эффективности методики [53–56].

Пациенты могут тренировать техники в течение дня и применять их после усвоения методики самостоятельно при трудностях засыпания и ночных пробуждения. Релаксационные методики направлены на два фактора: физический (мышечная релаксация) и психологический (создание расслабляющих образов, представление лица спящего человека). Релаксационные техники эффективны при лечении интрасомнических и пресомнических нарушений сна (на 41 и 28% соответственно), их ежедневное применение дает долгосрочные положительные результаты. В настоящее время нет данных, подтверждающих использование методов релаксации в качестве единственного нефармакологического вмешательства при инсомнии, поэтому данный метод используется только в комбинации с другими для повышения эффективности сна [19, 39, 40].

Когнитивные техники. В когнитивной модели инсомнии к факторам хронизации причисляют навязчивые мысли перед сном, дисфункциональные убеждения о сне, повышение тревожности перед сном, нарушение функционирования в течение дня и ограничительное поведение. Пациенты исключают из повседневной жизни все, что, по их мнению, может нарушить сон, создают дезадаптивные привычки, которые нарушают сон еще больше, приводя к образованию порочного круга тревоги. Цель когнитивной терапии — выявление у пациентов дисфункциональных представлений о сне и замещение их на адаптивные [57, 58].

В когнитивной терапии используются следующие рекомендации [40]:

- развивать толерантность к проявлениям инсомнии, не акцентировать внимание на неприятных ощущениях в теле после ночи с нарушенным сном;

- быть реалистичным в ожиданиях по улучшению сна;
- не связывать с бессонницей все неблагоприятные явления в период дневной активности;
- не контролировать сон, не акцентироваться на ритуалах перед сном;
- не придавать слишком большого значения сну;
- не тревожиться после ночи с нарушенным сном.

Перед началом когнитивной терапии необходимо провести беседу, направленную на выявление автоматических негативных мыслей и ложных представлений о сне [59]. Например, некоторые пациенты уверены, что все здоровые люди должны спать по 8 ч в день без пробуждений и всегда просыпаться отдохнувшими и полными сил. Пациенты могут слишком сильно концентрироваться на неприятных ощущениях после нарушенного сна и переоценивать их влияние на повседневную активность. Они боятся совершить ошибку после ночи с нарушением сна, однако чаще всего эти страхи остаются только в мыслях либо происходят мелкие ошибки, которые можно совершить и при хорошем самочувствии. Эффективность когнитивных техник подтверждена при их использовании совместно с другими методиками [40].

Для пациентов с инсомнией характерны поведенческие паттерны, связанные с отслеживанием и оценкой состояния, самочувствия, болевых ощущений, длительности и качества сна [13]. Чрезмерное внимание ко сну, возникающее при страхе не уснуть ночью, повышает активацию и поддерживает бодрствование. Нарушение сна ведет к тревоге, которая снова провоцирует контролирование сна, закрепляя дезадаптивное поведение. Снижение тревоги приводит к уменьшению мышечного и идеаторного возбуждения и нормализует сон. Чем меньше человек фокусируется на трудности засыпания, тем больше вероятность быстро заснуть. В таких случаях можно применить метод парадоксальной интенции [60, 61], разработанный для лечения фобий. Пациенту предлагают выполнить то, чего он боится больше всего, то есть в случае с пациентами с инсомнией — сознательно ограничить свой сон.

Повышенный уровень активации у пациентов с инсомнией приводит к усилению внимания к внутренним (мышечный тонус, мысли) и внешним (посторонние звуки, освещение, часы) факторам [15]. Мониторинг часов связан с увеличением времени засыпания, тревожными мыслями о сне и нарушением восприятия сна [62].

Многие пациенты не могут уснуть из-за навязчивых размышлений, касающихся будущего или прошлого. В таких случаях рекомендуется применять следующие когнитивно-поведенческие техники: записывать негативные мысли за несколько часов до сна или использовать технику «тревожный стул» [26]. Эту технику необходимо проводить вне кровати за несколько часов до сна, желательно в одно и то же время в одном месте для закрепления эффекта. Сидя на «тревожном стуле», пациент может обдумать все тревожащие его мысли и записать их для дальнейшей коррекции автоматических мыслей при психотерапии [55].

В лечении можно использовать терапевтические метафоры и притчи и просить пациента интерпретировать их. Примером притчи, демонстрирующей негативное влияние излишнего внимания к автоматизированным действиям, может быть притча о сороконожке: «Однажды муравей спросил у сороконожки, не может ли она сказать ему, как это ей удается так хорошо ходить всеми ногами одновременно, и объяснить, как ей удается контролировать их все сразу? Сороконожка задумалась об этом — и ей больше не удалось двинуться с места».

Еще один пример тревожной мысли о сне: «мелатонин вырабатывается лишь в определенные часы, и если их пропустить, человек не сможет заснуть». Желание «попасть» в определенное время для сна приводит к чрезмерному контролю, тревоге, а также самообвинению в случае пропуска «благоприятного» для сна времени. Пациенту нужно объяснить роль темноты в выработке мелатонина и необходимости достаточного уровня света в дневное время.

Массовое внедрение КПТ при инсомнии ограничивается недостатком обученных технике психологов или других специалистов, а также трудоемкостью метода. КПТ не рекомендуется при значительном снижении когнитивных функций, при котором данный вид терапии не эффективен [26]. Однако применение КПТ благотворно влияет на когнитивные функции у лиц с имеющимися до начала терапии умеренными нарушениями когнитивной сферы. При лечении хронической инсомнии приоритетным считается использование психотерапевтических методик, а медикаментозное лечение советуют использовать в случае неэффективности нефармакологической терапии [63, 64].

Дисфункциональные убеждения и мысли, а также нарушение гигиены сна при хронической инсомнии снижают субъективное качество сна. С объективным нарушением сна связывают самоограничительное поведение, которое представляет собой сужение круга привычных действий перед сном. Пациенты с данным видом поведения стараются больше отдыхать, избегают активности, сужают социальные контакты, чтобы снизить вероятность возникновения инсомнии [65].

Иногда в структуру КПТ при инсомнии включают светотерапию [62]. Воздействие яркого света может стабилизировать или сместить эндогенный ритм. Рано утром световое воздействие используется для лечения пациентов с задержкой фазы сна, а световое воздействие вечером — для пациентов с ранними утренними пробуждениями. Вечернее освещение должно быть уменьшено для достижения желаемого эффекта у пациентов с задержкой сна. Для этого советуют применение вечером специальных солнцезащитных очков, блокирующих волны синего цвета. Для лечения пациентов с ранними пробуждениями рекомендуется носить очки в первой половине дня [67, 68].

Заключение

Таким образом, КПТ представляет собой один из наиболее эффективных методов лечения инсомнии, который может быть использован как в комбинации

с лекарственной терапией, так и без нее. Применение КПТ пока не получило широкого распространения в нашей стране, однако внедрение этого метода может не только помочь пациентам, но и существенно уменьшить связанные с инсомнией экономические потери для общества.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3 rd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. Cunnington D., Junge M.F., Fernando A.T. Insomnia: prevalence, consequences and effective treatment. *Medical Journal of Australia*. 2013;199(8):S36–S40.
3. Morin C.M., LeBlanc M., Belanger L., Ivers H., Merette C., Savard J. Prevalence of insomnia and its treatment in Canada. *Can J Psychiatry.* 2011; 56(9):540–548.
4. Alford C., Wilson S. *Sleep and Quality of Life in Medical Illnesses*. Jumana Press, Totowa, NJ, 2008.
5. Полуэктов М.Г., Левин Я.И. (ред). *Сомнология и медицина* сна. М.: Медфорум, 2013. [Poluektov M.G., Levin Ya.I. (Red). *Somnologiya i meditsina sna*. Moskva: Medforum, 2013. (in Russian)].
6. Riemann D. Insomnia and comorbid psychiatric disorders. *Sleep Med*. 2007;8 Suppl 4:S15–20.
7. Katz D.A., McHorney C.A.: The relationship between insomnia and health related quality of life in patients with chronic illness. *J Fam Pract.* 2002,51(3):229–235.
8. Taylor D.J., Lichstein K.L., Durrence HH. Insomnia as a health risk factor. *Behav Sleep Med.* 2003;1(4):227–47.
9. Spielman A.J., Caruso L.S., Glovinsky P.B. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am*. 1987;10:541–553.
10. Всероссийский опрос «Сон: представления и практики». Фонд общественного мнения. М., 2018. [(All-Russian poll «Sleep: understanding and practices». Public Opinion Foundation. M., 2018.) (In Russ).] Vserossiyskiy opros «Son: predstavleniya i praktiki». Fond obshchestvennogo mneniya. 2018.
11. Michael M.L. Etiology and Pathophysiology of Insomnia. (In: Principles and practice of sleep medicine. Kryger M., Roth T., Dement W.C. eds.). Elsevier, Inc.: Philadelphia, 2016: 769–784.
12. Fichten C.S., Libman E., Creti L., Amsel R., Tagalakis V., Brender W. Thoughts during awake times in older good and poor sleepers — the self-statement test: 60+. *Cognit Ther Res.* 1998;22:1–20.
13. Harvey A.G. Pre-sleep cognitive activity in insomnia: a comparison of sleep-onset insomniacs and good sleepers. *Br J Clin Psychol*. 2000;39:275–286.
14. Lichstein K.L., Rosenthal T.L. Insomniacs' perceptions of cognitive versus somatic determinants of sleep disturbance. *J Abnorm Psychol.* 1980;1:105–107.
15. Espie C.A., Brooks D.N., Lindsay W.R. An evaluation of tailored psychological treatment of insomnia. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 1989;2:143–153.
16. Ohayon M.M., Carskadon M.A., Guilleminault C., et al. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep.* 2004;27:1255–1273.
17. Crowley S.J., Acebo C., Carskadon M.A. Sleep, circadian rhythms, and delayed phase in adolescence. *Sleep Med*. 2007;8:602–612.
18. Foley D.J., Monjan A.A., Brown S.L., Simonsick E.M., Wallace R.B., Blazer D.G. Sleep complaints among older persons: an epidemiological study of three communities. *Sleep.* 1995;18:425–432.
19. Morin C.M. *Insomnia. Psychological assessment and management*. New York: Guilford Press; 1993.
20. Schutte-Rodin S., Broch L., Buysse D., Dorsey C., Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine.* 2008; 4(5):487–504.
21. Vincent N., Lionberg C. Treatment preference and patient satisfaction in chronic insomnia. *Sleep.* 2001; 24(4):411–417.
22. Ohayon M.M., Caulet M. Psychotropic medication and insomnia complaints in two epidemiological studies. *Can J Psychiatry*. 1996;41:457–464.
23. Morin C.M., LeBlanc M., Belanger L., Ivers H., Merette C., Savard J. Prevalence of insomnia and its treatment in Canada. *Can J Psychiatry.* 2011;56(9):540–548.
24. Liu Y., Zhang J., Lam S. P. et al. Help-seeking behaviors for insomnia in Hong Kong Chinese: a community-based study. *Sleep Medicine*. 2016;21:106–113.
25. Vimont C. Sleep Problems and Substance Use Disorders: An Often Overlooked Link. July 26, 2013.
26. Riemann D., Baglioni C., Bassetti C., et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26:675–700.
27. Qaseem A., Kansagara D., Forciea M.A., et al. Management of Chronic Insomnia Disorder in adults; a clinical practice guideline from the American college of physicians. *Ann Intern Med*. 2016;165:125–133.
28. Morin C.M., Bastien C., Guay B. et al. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am. J. Psychiatry*. 2004;161:332–342.
29. Mitchell M.D., Gehrman P., Perlis M., Umscheid C.A. Comparative effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia: a systematic review. *BMC Fam Pract.* 2012;13(1):40.
30. Carney C.E., Edinger J.D. Mutimodal cognitive behavior therapy. In: Sateia, MJ.; Buysse, DJ., editors. Insomnia: Diagnosis and Treatment. Informa Healthcare; London: 2010:342–351.
31. Morin C.M., Vallieres A., Guay B., et al. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(19):2005–2015.
32. Rosen R.C., Lewin D.S., Goldberg L. et al. Psychophysiological insomnia: Combined effects of pharmacotherapy and relaxation-based treatments. *Sleep Med*. 2000;1(4):279–288.
33. Espie C.A., Inglis S.J., Tessier S. et al. The clinical effectiveness of cognitive behavioral therapy for chronic insomnia. Implementation and evaluation of a sleep clinic in general medical practice. *Behav. Res. Ther.* 2001;39(1):45–60.
34. Geiger-Brown J.M., Rogers V.E., Liu W. et al. Cognitive behavioural therapy in persons with comorbid insomnia: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2015;23:54–67.
35. Zachariae R., Lyby M.S., Ritterband L.M. et al. Efficacy of internet-delivered cognitive-behavioral therapy for insomnia — a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med Rev.* 2016;30:1–10.
36. Thiart H., Ebert D., Lehr D., et al. Internet based cognitive behavioural therapy for insomnia, a health economic evaluation. *Sleep*. 2016;39:1769–1778.
37. Buysse D.J., Germain A., Moul D.E., et al. Efficacy of brief behavioral treatment for chronic insomnia in older adults. *Arch Intern Med.* 2011; 171(10):887–895.
38. Okajima I., Komada Y., Inoue Y. A meta-analysis on the treatment effectiveness of cognitive behavioral therapy for primary insomnia. *Sleep and Biological Rhythms*. 2011;9:24–34.
39. Sateia M.J., Pigeon W.R. Identification and management of insomnia. *Med Clin North Am*. 2004;88:567–596.

40. Morin C.M., Hauri P.J., Espie C.A., Spielman A.J., Buysse D.J., Bootzin R.R. Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep.*1999;22:1134–1156.
41. Morin C.M., Culbert J.P., Schwartz S.M. Nonpharmacological interventions for insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *Am J Psychiatry*. 1994;151:1172–1180.
42. Smith M.T., Perlis M.L. Who is a candidate for cognitive behavioral therapy for insomnia. *Health Psychol.* 2006;25(1): 15–19.
43. Friedman L., Benson K., Noda A. et al. An actigraphic comparison of sleep restriction and sleep hygiene treatments for insomnia in older adults. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol*. 2000;13(1):17–27.
44. Morin C.M. Psychological and behavioral treatments for primary insomnia // Principles and practice of sleep medicine / ed. by M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. Part II. Sect. 9. Ch. 61. P. 726–737.
45. Smith M.T., Neubauer D.N. Cognitive behavior therapy for chronic insomnia. *Clin. Cornestone. 2*003;5(3):28–40.
46. Roberts R.E., Duong H.T. The prospective association between sleep deprivation and depression among adolescents. *Sleep.* 2014;37(2):239–244.
47. Stepanski E.J., Wyatt J.K. Use of sleep hygiene in the treatment of insomnia. *Sleep Med Rev.* 2003;7:215–225.
48. Mahfoud Y., Talih F., Streem D., Budur K. Sleep disorders in substance abusers: how common are they? *Psychiatry (Edgemont*.). 2009;6:38–42.
49. Рассказова Е.И. *Стратегии поведения и объективное качество сна при инсомнии. Тезисы докладов VI Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные проблемы сомнологии*». СПб.:Аграф, 2008:78. [Rasskazova Ye.I. *Strategiya povedeniya i ob"yektivnoye kachestvo sna pri insomnii . Tezisy dokladov VI Vserossiyskoy konferentsii s uchastiyem RSVM «Aktual'nyye problemy somnologii*». SPb.: Agraf, 2008:78. (in Russian)].
50. Silber M.H. Clinical practice. Chronic insomnia. *N. Engl. J. Med*. 2005;353(8):803–810.
51. Kredlow M.A., Capozzoli M.C., Hearon B.A., et al. The effects of physical activity on sleep; a meta-analytic review. *J Behav Med.* 2015;38:427–49.
52. Leland N. E., Fogelberg D., Sleight A. et al. Napping and nighttime sleep: findings from an occupation-based intervention. *American Journal of Occupational Therapy.* 2016;70(4):7004270010p1–7004270010p7.
53. Morin C.M., Espie C.A. *Insomnia: a clinical guide to assessment and treatment*. New York: Kluwer Academic/Plenium, 2003.
54. Edinger J.D., Wohlgemuth W.K., Radtke R.A. et al. Cognitive behavioral therapy for treatment of chronic primary insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285(14):1856–1864.
55. Ebben M.R., Spielman A.J. Non-pharmacological treatments for insomnia. *J Behav Med*. 2009;32:244–254.
56. Ong J., Shapiro S., Manbar R. Combining mindfulness meditation with cognitive-behavior therapy for insomnia: a treatment development study. *Behav Ther*. 2008;39(2):171–182.
57. Harvey K.J., Espie C.A. Development and preliminary validation of the Glasgow Content of Thoughts Inventory (GCTI): a new measure for the assessment of pre-sleep cognitive activity. *Br. J. Clin. Psychol*. 2004; 43 (4):409–420.
58. Harsora P., Kessmann J. Nonpharmacologic management of chronic insomnia. *Am. Family Physician*. 2009; 79 (2):125–139.
59. Schutte-Rodin S., Broch L., Buysse D., Dorsey C., Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2008; 4(5):487–504.
60. Espie C.A., Broomfield N.M., MacMahon K.M., et al. The attention-effort pathway in the development of psychophysiological insomnia: a theoretical review. *Sleep Med Rev*. 2006;10:215–45.
61. Chesson A.L. Jr., Anderson W.M., Littner M. et al. Practice parameters for the nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. An. Am. Acad. of Sleep Medicine report. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep.* 1999;22(8):1128–1133.
62. Joshi S. Nonpharmacologic Therapy for Insomnia in the Elderly. *Clinics in Geriatric Medicine.* 2008;24(1):107–119.
63. Cassidy-Eagle E., Siebern A., Unti L. et al. Neuropsychological functioning in older adults with mild cognitive impairment and insomnia randomized to CBT-I or control group. *Clin. Gerontol.* 2018;41(2):136–144.
64. Корабельникова Е.А. Возможности коррекции инсомнии без применения снотворных препаратов. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия.* 2013;12:30–36. [Korabel'nikova Ye.A. Vozmozhnosti korrektsii insomnii bez primeneniya snotvornykh preparatov. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikhiatriya.* 2013;12:30–36. (in Russian)].
65. Тхостов А.Ш., Рассказова Е.И. *Клиническая психология сна и его нарушений*. М. «Смысл», 2012:320. [Tkhostov A.Sh., Rasskazova Ye.I. *Klinicheskaya psikhologiya sna i yego narusheniy*. Moskva, «Smysl» 2012:320. (in Russian)].
66. Richardson G.S., Malin H.V. Circadian rhythm sleep disorders: Pathophysiology and treatment. *J Clin Neurophysiol.* 1996;13:17.
67. Campbell S.S., Dawson D., Anderson M.W. Alleviation of sleep maintenance insomnia with timed exposure to bright light. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41:829–836.
68. Thapan K, Arendt J, Skene DJ. An action spectrum for melatonin suppression: evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans. *J Phys.* 2001;535:261–267.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

ЭЛАСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СТЕНКИ ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИССЕКЦИЕЙ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ И ПОЗВОНОЧНОЙ АРТЕРИЙ

Калашникова Л.А., Чечеткин А.О., Губанова М.В., Добрынина Л.А., Кравченко М.А.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Цель работы — изучить состояние эластических свойств стенки общей сонной артерии (ОСА) у больных с диссекцией внутренней сонной (ВСА) и/или позвоночной (ПА) артерий с помощью ультразвукового исследования.

Материал и методы. Обследованы 51 пациент (средний возраст 38,4 ± 7,1 года, 69% женщины), перенесшие диссекцию ВСА и/или ПА. Контрольная группа — 51 здоровый доброволец. Ультразвуковое исследование с оценкой эластических свойств ОСА (коэффициент растяжимости, коэффициент жесткости, модуль Юнга) проведено всем пациентам и здоровым лицам.

Результаты. У больных с диссекцией по сравнению с контролем выявлено снижение коэффициента растяжимости ОСА (23,08 [19,6; 26,2] 10^{-3} кПа$^{-1}$ vs 29,6 [27,4; 31,7] 10^{-3} кПа$^{-1}$, p < 0,0005), увеличение индекса жесткости β (6,5 [5,8; 7,4] vs 5,4 [4,9; 5,7], p < 0,0005), повышение модуля Юнга, характеризующего эластические свойства материала артериальной стенки (49,9 [36,5; 56,4] кПа/мм vs 35,4 [30,0; 41,3] кПа/мм, p < 0,0004). Модуль Юнга был выше у пациентов с НМК (56 [38,9; 66,1] кПа/мм), чем с изолированной шейной/головной болью (42,6 [36,3; 56,8] кПа/мм, p = 0,019), он увеличивался с возрастом (R = 0,352, p = 0,011) и с повышением уровня холестерина (R = 0,330, p = 0,019). У больных с артериальной гипотонией модуль Юнга был ниже, чем у нормотоников (38,2 [32.5; 51,2] кПа/мм против (48,9 [42,5; 60,5] кПа/мм (p = 0,021). Индекс жесткости β был выше у пациентов, обследованных в первые 3 месяца заболевания (7,1 [6,3; 7,6]), чем в более поздние сроки — (6,2 [5,4; 6,6], p = 0,036).

Заключение. Изменение биомеханических свойств стенки ОСА у больных, перенесших диссекцию ВСА/ПА, указывает на ее повышенную ригидность. Предполагается наличие повышенной ригидности и в стенке ВСА/ПА, что предрасполагает к их диссекции. Выявленные корреляции между параметрами биомеханических свойств ОСА и клиническими данными объясняют некоторые особенности клинических проявлений диссекции и ее течения.

Ключевые слова: диссекция, внутренняя сонная артерия, позвоночная артерия, эластичность артериальной стенки, ультразвук.

Для цитирования: Калашникова Л.А., Чечеткин А.О., Губанова М.В., Добрынина Л.А., Кравченко М.А. Эластические свойства стенки общей сонной артерии у пациентов с диссекцией внутренней сонной и позвоночной артерий. *Российский неврологический журнал*. 2019;24(6):21–28 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2019-24-6-21-28.

Для корреспонденции: Калашникова Людмила Андреевна;
E-mail: KalashnikovaNCN@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах:
Калашникова Л.А. — e-mail: KalashnikovaNCN@yandex.ru; https://orcid.org/ 0000-0003-1142-0548
Чечеткин А.О. — e-mail: andreychechetkin@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-8726-8928
Губанова М.В. — e-mail: m.v.gubanova@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-9893-712X
Добрынина Л.А. — e-mail: dobrla@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-9929-2725
Кравченко М.А. — e-mail: kravchenko@neurology.ru; https://orcid.org/000-0001-5187-5518

COMMON CAROTID ARTERY ELASTICITY IN PATIENTS WITH CERVICAL ARTERY DISSECTION

Kalashnikova L.A., Chechetkin A.O., Gubanova M.V., Dobrynina L.A., Kravchenko M.A.

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

The purpose of the work is to study the state of the elastic properties of the common carotid artery wall (CCA) in patients with dissection of the internal carotid artery (ICA) and/or vertebral (VA) artery by means of the ultrasonography research.

Materials and methods 51 patients were examined (average age 38,4 ± 7,1 years old, 69% of them were women, undergone dissection of the ICA and/or VA. Control group: 51 healthy volunteers. Ultrasonography research with the assessment of the elastic properties of CCA (distensibility coefficient, arterial stiffness coefficient, Young's modulus) was performed for all patients and healthy individuals.

Results. In patients with dissection, compared to the control group, the following characteristics were revealed: a decrease in CCA distensibility coefficient (23,08 [19,6; 26,2] 10^{-3} kPa^{-1} vs 29,6 [27,4; 31,7] 10^{-3} kPa^{-1}, p < 0,0005),

an increase in stiffness index β (6,5 [5,8; 7,4] vs 5,4 [4,9; 5,7], p < 0,0005), an increase in Young's modulus, characterizing the elastic properties of the arterial wall's material (49,9 [36,5; 56,4] kPa/mm vs 35,4 [30,0; 41,3] kPa/mm, p < 0,0004). It was higher in patients with FA, i.e. functional apoplexy (56 [38,9; 66,1] kPa/mm), compaired to patients with isolated neck pain/ headache (42,6 [36,3; 56,8] kPa/mm, p = 0,019); it increased with age (R = 0,352, p = 0,011) and due to the increase in cholesterol level (R = 0,330, p = 0,019). In patients with arterial hypotension, Young's modulus was lower than that of normotonics (38,2 [32,5; 51,2] kPa/mm against (48,9 [42,5; 60,5] kPa/mm (p = 0,021). The stiffness index β was higher in patients examined during the first 3 months of the disease (7,1 [6,3; 7,6]) than in those examined later — (6,2 [5,4; 6,6], p = 0,036).
Conclusion. Change in biomechanical properties of the CCA wall in patients, undergone the ICA/VA dissection, indicates its increased rigidity. The presence of increased rigidity in the ICA/VA wall is also assumed, which predisposes to their dissection. Revealed correlations between parameters of biomechanical properties of CCA and clinical data explain some features of the clinical manifestations of dissection and its course.

K e y w o r d s : dissection, internal carotid artery, vertebral artery, arterial wall elasticity, ultrasound.

For citation: Kalashnikova L.A., Chechetkin A.O., Gubanova M.V., Dobrynina L.A., Kravchenko M.A. Common carotid artery elasticity in patients with cervical artery dissection. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskiy Zhurnal)*. 2019;24(6):21–28 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2019-24-6-21-28.
For correspondence: Kalashnikova L.A. — E-mail: KalashnikovaNCN@yandex.ru
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.
Acknowledgements. The study had no sponsorship.
Information about authors:
Kalashnikova L.A. — e-mail: KalashnikovaNCN@yandex.ru; https://orcid.org/ 0000-0003-1142-0548
Chechetkin A.O. — e-mail: andreychechetkin@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-8726-8928
Gubanova M.V. — e-mail: m.v.gubanova@ yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-9893-712X
Dobrynina L.A. — e-mail: dobrla@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-9929-2725
Kravchenko M.A. — e-mail: kravchenko@neurology.ru; https://orcid.org/000-0001-5187-5518

Received 26.19.19
Accepted 08.11.19

Введение

Диссекция (расслоение) внутренней сонной (ВСА) и позвоночной (ПА) артерий шеи, ранее считавшаяся раритетной патологией, последние годы все чаще диагностируется как причина ишемического инсульта в молодом возрасте. Кроме того, она является одной из малоизвестных причин шейно-головной боли. Улучшение диагностики диссекции ВСА и ПА связано с широким внедрением в клинику магнитно-резонансной и компьютерно-томографической ангиографий (МРА, КТА), магнитно-резонансной томографии (МРТ) артерий шеи, которые впервые обеспечили ее прижизненную неинвазивную верификацию [1–6]. Диссекция представляет собой надрыв интимы, приводящий к проникновению крови из просвета в стенку артерии и распространению между ее слоями. Формирующаяся в стенке гематома сужает или закрывает просвет артерии, что и является одной из причин ишемии головного мозга. Распространение гематомы в сторону адвентиции приводит к раздражению периваскулярных нервных окончаний, что обусловливает появление болевого синдрома [1]. Причиной диссекции, согласно нашим морфологическим исследованиям, являются диспластические изменения сосудистой стенки, а именно, истончение, разволокнение эластической мембраны с очаговым отложением в ней кальция, очаги фиброза в мышечной оболочке, нарушение ориентации миоцитов [7–10]. Указанные морфологические изменения нарушают биомеханические свойства артериальной стенки, в первую очередь снижают ее растяжимость и увеличивают жесткость. Именно поэтому частым провоцирующим фактором диссекции служат повороты головы, сопровождающиеся натяжением артерии, или физическая нагрузка, увеличивающая давление (напряжение) на артериальную стенку, что и приводит к надрыву интимы и проникновению крови в артериальную стенку. Диспластические изменения артериальной стенки обнаруживаются не только в расслоенной артерии, но и внешне неизмененных экстра- и интракраниальных артериях [7–10]. Несмотря на морфологические данные о дисплазии стенок ВСА и ПА у больных с их диссекцией, сообщения о прижизненном изучении их биомеханических свойств с помощью ультразвука в зарубежной литературе немногочисленны [11–13], а в отечественной — отсутствуют. Вместе с тем ультразвуковое исследование упруго-эластических свойств артерий шеи, отражающих морфологические изменения их стенок, которые и предрасполагают к диссекции, имеет большое диагностическое значение и проливает свет на патофизиологию развития спонтанной диссекции.

Целью настоящей работы явилось изучение состояния эластических свойств стенки общей сонной артерии (ОСА) у больных ВСА и/или ПА с помощью ультразвукового исследования**.**

Материалы и методы

Обследован 51 пациент, который перенес диссекцию экстракраниального отдела ВСА и/или ПА. Диагноз диссекции во всех случаях был верифицирован обнаружением интрамуральной гематомы с применением МРТ артерий шеи в режиме T1 fat-sat

и характерных признаков диссекции при МРА/КТА в срок от 5 дней до 3 месяцев от развития заболевания. Общая характеристика больных представлена в табл. 1. Возраст больных был от 20 до 52 лет, в среднем составляя 38,4 ± 7,1 года. Большинство больных (69%) были женщинами. У 20 (39%) больных диссекция произошла в одной ВСА, у 21 (41%) больного — в одной ПА, у 10 (20%) больных имелось поражение двух или трех артерий. Клинически диссекция проявлялась острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) (22 больных, 43%) или изолированной шейно-головной болью (29 больных, 57%). Артериальная гипотония (АД ≤ 100/60 мм рт. ст.) имелась у 23 больных (45%). Головная боль на протяжении нескольких лет до развития диссекции отмечалась у 31 (61%) больного. У всех пациентов оценивались 48 клинических признаков дисплазии соединительной ткани, выбранных из критериев известных наследственных синдромов слабости соединительной ткани, а именно сосудистого типа синдрома Элерса–Данло (Вилльфраншские критерии), синдрома Марфана (Гентские критерии), гипермобильности суставов (Брайтонские критерии), а также недифференцированных признаков, разработанных Всероссийским научным обществом кардиологов [14–17]. Каждый обнаруженный признак оценивался в 1 балл, после чего для больного подсчитывалась общая сумма баллов признаков дисплазии соединительной ткани. Дополнительно анализировалось наличие анамнестической головной боли. Среди лабораторных показателей оценивался уровень общего холестерина, который, по данным литературы, является фактором антириска развития диссекции [18].

Таблица 1

Общая характеристика больных с диссекцией ВСА/ПА

Параметр	Число больных	%
Женщины	35	69
Мужчины	16	31
Возраст, годы	38,4 ± 7,1	
Диссекция ВСА	20	39
Диссекция ПА	21	41
Диссекция двух и более артерий	10	20
Острое нарушение мозгового кроовообращения	22	43
Изолированная шейная/головная боль	29	57
Артериальная гипотония	23	45
Наличие головной боли в анамнезе	31	61

Table 1

General characteristics of patients with dissection of the ICA/VA

Parameter	Number of patients	%
Women	35	69
Men	16	31
Age, years	38,4 ± 7,1	
ICA dissection	20	39
VA dissection	21	41
Dissection of two or more arteries	10	20
Acute cerebrovascular disease	22	43
Isolated neck pain/headache	29	57
Arterial hypotension	23	45
Headache with past history of the disease	31	61

Группу контроля составили 51 здоровый доброволец, сопоставимые по возрасту и полу (средний возраст 36,3 ± 7,1 года, 71% женщин).

Все больные и лица контрольной группы проходили ультразвуковое исследование, включавшее дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с оценкой эластических свойств стенки ОСА по стандартной методике [19, 20]. У 29 (57%) пациентов исследование проводилось в первые 3 мес. после развития диссекции, когда по данным нейровизуализации еще выявлялось стенооккклюзирующее поражение ВСА/ПА, у 22 (43%) пациентов — в более поздние сроки. Ультразвуковое исследование выполнялось на приборах iU22 (Philips) и Logiq 9 (GE).

При расчете ультразвуковых показателей, характеризующих эластические свойства и жесткость стенки ОСА, учитывали максимальный систолический и минимальный диастолический диаметр сосуда, толщину комплекса интима–медиа, уровень систолического и диастолического АД на плечевой артерии. Исследование ОСА проводили ультразвуковым линейным датчиком для исследования периферических сосудов, который располагали не менее 1,5 см проксимальнее бифуркации. В В-режиме получали изображение стенки и максимального диаметра артерии в сагиттальной плоскости сканирования. Измеряли толщину комплекса интима–медиа по задней стенке, для чего устанавливали калиперы между линиями, соответствующими внутреннему краю адвентиции и краю интимы, граничащему с просветом сосуда. После этого, используя увеличенное изображение просвета и стенки исследуемого сосуда, переходили в В/М-режим. Изменяли положение датчика для получения изображения ОСА в поперечной плоскости сканирования. Курсор М-режима располагали перпендикулярно сосуду в точке максимального диаметра. Видеозапись осуществляли на протяжении не менее трех сердечных циклов. После идентификации положения передней и задней стенок ОСА осуществляли измерение минимального и максимального диаметров во время систолы и диастолы, устанавливая маркеры от внутреннего края адвентиции передней стенки до внутреннего края адвентиции задней стенки (рис. 1).

Измерение АД проводили дважды — до и непосредственно после ультразвукового исследования ОСА с последующим расчетом средних значений пульсового давления. Локальная жесткость стенки ОСА определялась на основании анализа коэффициента растяжимости, модуля Юнга и индекса жесткости, рассчитанных по следующим формулам [19, 20].

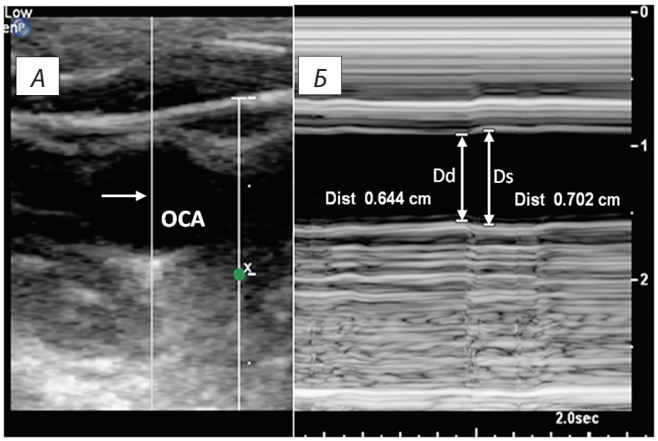

Рис. 1. Ультразвуковая оценка эластичности общей сонной артерии в B/M-режиме.
А — изображение сосуда в B-режиме в поперечной плоскости сканирования. Стрелка указывает на курсор M-режима, расположенный перпендикулярно сосуду в точке максимального диаметра. ОСА — общая сонная артерия.
Б — изображение сосуда в M-режиме. Стрелками, находящимися между калиперами, установленными по внутреннему краю адвентиции передней и задней стенок сосуда, указаны диаметры с размерами в диастолу (Dd) и систолу (Ds)
Fig. 1. B/M-mode ultrasonography assessment of the common carotid artery elasticity.
A — image of the vessel in B-mode in the coronal plane of the scan.
The arrowed line points to the M-mode cursor, perpendicular to the vessel at the point of its maximum diameter. CCA — common carotid artery.
Б — image of the vessel in M-mode. Arrowed lines between calipers mounted on the inner edge of the adventitia of the front and back walls of the vessel, indicate diameters with the dimensions in diastole (Dd) and systole (Ds)

1) коэффициент растяжимости (distensibility coefficient, DC; 10-3кПА-1) — относительное изменение диаметра ОСА в ответ на изменение АД за сердечный цикл.

$$DC = \frac{2 \times \Delta D \times 1000}{Dd \times \Delta P \times 0{,}13332};$$

2) индекс жесткости (stiffness index, β) — отношение натурального логарифма систолического АД к диастолическому АД к относительному изменению ОСА в систолу и диастолу.

$$\beta = \frac{\ln \frac{Ps}{Pd} \times Dd}{\Delta D};$$

3) модуль Юнга (E; кПА/мм) — эластический модуль на единицу площади поперечного сечения сосуда (в соответствии с толщиной сосудистой стенки) (жесткость артерии на 1 см толщины стенки).

$$E = \frac{\Delta P}{\Delta D} \times \frac{Dd \times 0{,}13332}{h},$$

где: ΔD — разница максимального систолического и минимального диастолического диаметров сосуда; Dd — диаметр сосуда в диастолу; Ps — систолическое АД; Pd — диастолическое артериальное давление; ΔP — величина пульсового давления, рассчитываемая как разность систолического и диастолического АД; h — толщина стенки сосуда (принята как толщина комплекса интима–медиа); коэффициент 1,3332 используется для перевода 1 мм рт. ст. в паскали (Па); 1 кПА = 1000 Па.

Эластические свойства стенки ОСА у больных с диссекцией одной ВСА оценивались на стороне, противоположной поражению, при двусторонней диссекции ВСА — на стороне менее выраженного стеноза или окклюзии, так как на стороне с большей степенью поражения снижение пульсового внутрисосудистого давления могло повлиять на изменение диаметра ОСА во время сердечного цикла. У больных с диссекцией ПА эластические свойства ОСА оценивались с двух сторон с последующим вычислением среднего значения. В группе контроля показатели эластичности рассчитывались как средний результат от измерения обеих ОСА. Сравнительный анализ биомеханических параметров правой и левой ОСА у лиц контрольной группы не выявил существенной разницы, что указывало на допустимость такого подхода (табл. 2).

Проводилась корреляция биомеханических параметров ОСА с возрастом и полом больных, клиническими проявлениями диссекции (НМК, изолированный болевой синдром), клиническими признаками дисплазии соединительной ткани, головной болью в анамнезе, давностью развития диссекции (до или после 3 мес.) и уровнем холестерина.

Статистический анализ данных проводили с помощью программного обеспечения IBM SPSS 23.0. Основными показателями для категориальных и порядковых переменных были частота и доля (%), для нормально распределенных количественных переменных — среднее и его стандартное отклонение. При распределении признака, отличном от нормального, данные представлены как медиана значений [значение верхнего и нижнего квартилей]. Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0{,}05$. Качественные показатели по уровням группирующих переменных сравнивали при помощи критерия χ^2 или точного критерия Фишера. В случае показателей, распределенных не нормально, проводили сравнение по критерию Краскела–Уоллиса с последующими попарными сравнениями по Манну–Уитни с поправкой Бонферрони. Для оценки взаимосвязи показателей жесткости и эластичности сосудистой стенки с клиническими особенностями диссекции ВСА и/или ПА использовали корреляционный анализ Спирмена.

Обследование больных и добровольцев проводилось после подписания ими информированного согласия на участие в исследовании и на обработку личных данных. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Научного центра неврологии.

Таблица 2

Показатели эластичности правой и левой общей сонной артерии в контрольной группе

Показатели	Артерии	Правая общая сонная артерия Me [Q25%; Q 75%]	Левая общая сонная артерия Me [Q25%; Q 75%]	*P*
Коэффициент растяжимости (DC, 10^{-3} кПа$^{-1}$)		29,4 [27,3; 33,5]	29,2 [25,9; 33,0]	0,50
Индекс жесткости (β)		5,21 [4,9; 5,8]	5,4 [4,7; 5,8]	0,68
Модуль Юнга (кПа/мм)		35,5 [27,5; 41,1]	34,9 [27,9; 42,2]	0,77

Примечание: U — критерий Манна–Уитни.

Table 2

Indicators of right and left common carotid artery elasticity in patients with dissection and in the control group

Parameter	Arteries	Right common carotid artery Me [Q25%; Q 75%]	Left common carotid artery Me [Q25%; Q 75%]	*P*
Distensibility coefficient (DC, 10^{-3} кПа$^{-1}$)		29,4 [27,3; 33,5]	29,2 [25,9; 33,0]	0,50
Stiffness index, units (β)		5,21 [4,9; 5,8]	5,4 [4,7; 5,8]	0,68
Young's modulus (кПа/мм)		35,5 [27,5; 41,1]	34,9 [27,9; 42,2]	0,77

Note: U — Mann–Whitney U-test.

Результаты

Сравнительная оценка эластических свойств стенки ОСА у больных, перенесших диссекцию ВСА и/или ПА, и в контрольной группе показала наличие статистически значимых отличий (табл. 3). У больных с диссекцией выявлены снижение коэффициента растяжимости (DC) и увеличение индекса жесткости (β) — показателей, которые отражают эластические свойства сосудов в целом. Модуль Юнга, характеризующий эластические свойства материала артериальной стенки, у больных с диссекцией также был выше, чем в контроле, что указывало на ее повышенную ригидность (жесткость).

При сопоставлении параметров биомеханических свойств стенки ОСА с клинико-лабораторными данными были выявлены следующие статистически значимые корреляции: модуль Юнга был выше у пациентов, перенесших ОНМК (56 [38,9; 66,1] кПа/мм), чем у больных с изолированной шейной/головной болью (42,6 [36,3; 56,8] кПа/мм, $p = 0,019$), тогда как он был ниже у больных с артериальной гипотонией (38,2 [32,5; 51,2] кПа/мм) по сравнению с больными, имевшими нормальное АД (48,9 [42,5; 60,5] кПа/мм, $p = 0,021$) (рис. 2). Он также увеличивался с возрастом ($R = 0,352$, $p = 0,011$) и с повышением уровня холестерина ($R = 0,330$, $p = 0,019$). Индекс жесткости β был выше у пациентов, обследованных в первые 3 мес. после развития диссекции ВСА/ПА — (7,1 [6,3; 7,6]) по сравнению с пациентами, обследованными в более поздние сроки (6,2 [5,4; 6,6], $p = 0,036$) (рис. 3).

Статистический анализ не обнаружил корреляций между показателями биомеханических свойств стенки ОСА у больных с диссекцией ВСА/ПА, с одной стороны, и полом пациентов, выраженностью у них клинических признаков дисплазии соединительной ткани и наличием в анамнезе головной боли, с другой стороны.

Таблица 3

Показатели эластичности сосудистой стенки у пациентов с диссекцией и в группе контроля

Показатели	Группы	Диссекция ($n = 51$) Me [Q25%; Q 75%]	Контроль ($n = 51$) Me [Q25%; Q 75%]	*P*
Коэффициент растяжимости (DC, 10^{-3} кПа$^{-1}$)		23,08 [19,6; 26,2]	29,6 [27,4; 31,7]	< 0,0005
Индекс жесткости (β), единицы		6,5 [5,8; 7,4]	5,4 [4,9; 5,7]	< 0,0005
Модуль Юнга (кПа/мм)		49,9 [36,5; 56,4]	35,4 [30,0; 41,3]	0,0004

Примечание: U — критерий Манна–Уитни.

Table 3

Indicators of the vascular wall elasticity in patients with dissection and in the control group

Indices	Groups	Dissection ($n = 51$) Me [Q25%; Q 75%]	Control group ($n = 51$) Me [Q25%; Q 75%]	*P*
Distensibility coefficient (DC, 10^{-3} kPa^{-1})		23,08 [19,6; 26,2]	29,6 [27,4; 31,7]	< 0,0005
Stiffness index (β), units		6,5 [5,8; 7,4]	5,4 [4,9; 5,7]	< 0,0005
Young's modulus (kPa/mm)		49,9 [36,5; 56,4]	35,4 [30,0; 41,3]	0,0004

Note: U — Mann–Whitney U-test.

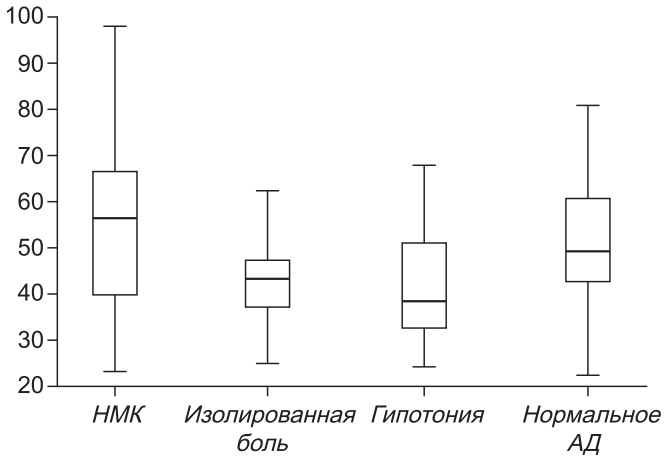

Рис. 2. Модуль Юнга у больных с разными клиническими проявлениями диссекции (ОНМК, изолированная головная/шейная боль, $p = 0{,}019$) и разным уровнем АД (гипотония, нормальное АД, $p = 0{,}0214$)
Fig. 2. Young's modulus in patients with different clinical manifestations of dissections (acute cerebrovascular disease, isolated headache/neck pain, $p = 0{,}019$) and different blood pressure (hypotension, normal blood pressure, $p = 0{,}0214$)

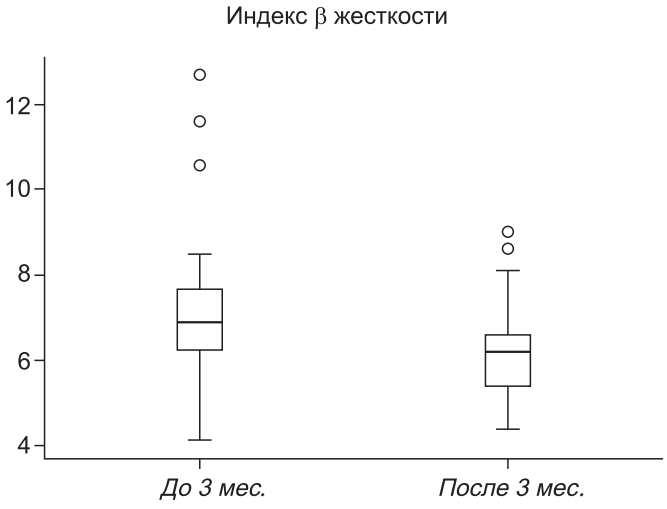

Рис. 3. Индекс жесткости β у больных, исследованных в первые 3 мес. после развития диссекции ВСА/ПА и в более поздние сроки ($p = 0{,}0355$)
Fig. 3. Stiffness index β in patients examined in the first 3 months after the development of dissection of the ICA/VA and in those examined later ($p = 0{,}0355$)

Обсуждение

Проведенное ультразвуковое исследование показало снижение растяжимости и увеличение жесткости ОСА у больных, перенесших диссекцию ВСА и/или ПА, что соответствует данным других авторов [12, 13]. Аналогичные изменения, по-видимому, присутствуют в ВСА и ПА, поскольку при морфологическом исследовании диспластические изменения выявляются не только в расслоенной, но и в нерасслоенных магистральных артериях головы [7–10]. Снижение эластичности и повышение жесткости артериальной стенки являются фоном, предрасполагающим к диссекции, первым этапом которой является разрыв интимы. Одним из частых провоцирующих факторов диссекции ВСА и ПА служат повороты головы. Согласно исследованию F. Callaghan и соавт. [21], они приводят к значительному увеличению напряжения стенки ВСА со стороны интимы, причем максимальное напряжение приходится на прекраниальный отдел ВСА, и на область, расположенную выше бифуркации ОСА, где чаще всего и происходит разрыв интимы, ведущий к проникновению крови в артериальную стенку. Морфологические изменения стенок экстра- и интракраниальных артерий при диссекции, обусловливающие снижение ее эластичности и повышение жесткости, согласно нашим данным, представлены дисплазией. Она характеризуется повреждением внутренней эластической мембраны (выпрямление, разволокнение, неравномерная толщина, отсутствие на отдельных участках), локальными утолщениями интимы с пролиферацией коллагеновых и эластических волокон, изменением средней оболочки (участки значительного истончения, фиброза, неправильной ориентировкой миоцитов) [1, 7, 10]. Хотя изменения в экстра- и интракраниальных артериях, согласно морфологическим исследованиям, носят распространенный характер, на что указывают и результаты ультразвукового исследования, обнаружившие изменение биомеханических свойств ОСА у больных с диссекцией ВСА/ПА, они редко выявляются в артериях, не участвующих в кровоснабжении головного мозга. Так, D. Calvet и соавт. не обнаружили при ультразвуковом исследовании нарушения эластических свойств аорты и лучевой артерии у больных с диссекцией ВСА [12]. Это согласуется с нашими клиническими данными о редкости расслоения внецеребральных артерий у больных с диссекцией ВСА/ПА. Оно было найдено лишь у одного нашего больного с повторными диссекциями ВСА и ПА, у которого развилась диссекция почечной артерии, приведшая к инфаркту почки. Вместе с тем выявленный нами более низкий модуль Юнга у больных с артериальной гипотонией по сравнению с таковым у больных с нормальным АД косвенно позволяет предполагать и меньшую жесткость материала артериальной стенки периферических артерий при артериальной гипотонии, что может быть одной из ее причин.

Корреляция ультразвуковых показателей и клинико-лабораторных данных у больных с диссекцией ВСА/ПА обнаружила возрастание жесткости артериальной стенки (повышение модуля Юнга, характеризующего эластические свойства материала артериальной стенки) при повышении возраста, уровня холестерина и АД, что, по данным литературы, наблюдается и у больных с другими сосудистыми заболеваниями, но без диссекции [20, 22–24]. Полученные нами ультразвуковые данные о повышении жесткости артериальной стенки с возрастом, на первый взгляд, не соответствуют характерным особенностям диссекции, а именно,

ее наиболее частому развитию в молодом возрасте, редкости рецидивов с течением времени, а также данными о гиперхолестеринемии как факторе антириска для развития диссекции ВСА и ПА [18]. По-видимому, изменения артериальной стенки, обусловленные АД, возрастом и повышением холестерина, качественно отличаются от таковых при диссекции. Так, диспластические изменения артериальной стенки при диссекции (изменения внутренней эластической мембраны, зоны фиброза в медии, неправильной ориентировки миоцитов) неоднородны, что делает участки с большей выраженностью дисплазии наиболее уязвимыми при растяжении артерии, особенно в местах ее фиксации к окружающим тканям. В отличие от этого изменения артериальной стенки, ассоциированные с возрастом, повышением АД и холестерина, равномерны и «сглаживают» диспластическую неоднородность стенки, характерную для диссекции, снижая тем самым вероятность ее развития. В этой связи представляют интерес данные D. Calvet и соавт. [12] о неоднородности эхоструктуры ОСА у больных с диссекцией ВСА. Авторы предположили анизотропный характер увеличения жесткости сосудистой стенки, что повышало испытываемое ей «растягивающее» напряжение. С возрастом и присоединением атеросклероза материал сосудистой стенки становится более однородным и менее склонным к диссекции. Это объясняет преимущественное ее развитие в молодом возрасте.

Более высокий индекс жесткости β, обнаруженный нами у больных, исследованных в первые 3 мес. от развития диссекции ВСА/ПА по сравнению с пациентами, обследованными в более поздние сроки, указывает на то, что жесткость артериальной стенки на определенных этапах может повышаться, очевидно, под влиянием каких-то эндогенных изменений и экзогенных факторов, влияющих на состояние ее клеточных элементов и экстраклеточного матрикса (инфекция, прием контрацептивов, препаратов для похудения, голодание), способствуя тем самым развитию диссекции.

Более высокий модуль Юнга, отражающий повышенную жесткость сосудистой стенки, был отмечен у больных с диссекцией ВСА/ПА, проявившейся ОНМК, по сравнению с больными, у которых она привела к изолированной шейной/головной боли. По-видимому, это связано с тем, что повышенная жесткость стенки препятствует проникновению крови в сторону адвентиции, приводя к ее субинтимальной локализации, вызывающей стеноз или окклюзию просвета артерии, что и служит причиной ухудшения кровоснабжения головного мозга. Меньшая жесткость материала артериальной стенки позволяет крови распространяться в сторону адвентиции, приводя к раздражению периваскулярных нервных окончаний, что клинически проявляется изолированной шейно-головной болью. В этой ситуации просвет артерии стенозируется незначительно, что и объясняет отсутствие признаков ишемии головного мозга.

Заключение

Полученные данные о снижении эластичности и повышении жесткости стенки ОСА у больных с диссекцией ВСА/ПА не только проливают свет на патофизиологические механизмы ее развития, но и могут использоваться в клинической практике при уточнении причин ишемического инсульта у лиц молодого возраста. Оценка эластических свойств сосудистой стенки с помощью ультразвукового исследования особенно актуальна в случаях, когда клинические проявления инсульта типичны для диссекции, которая в связи с отсутствием нейровизуализации не была верифицирована в остром/подостром периодах [25]. В поздние сроки инсульта (после 3 мес.), когда верификация интрамуральной гематомы уже невозможна, обнаружение повышенной жесткости ОСА при ультразвуковой оценке биомеханических свойств ОСА может служить дополнительным аргументом в пользу диссекции как причины инсульта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. *Диссекция артерий головного мозга: ишемический инсульт и другие клинические проявления.* М.; Вако, 2013. 208 с. [Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A. *Dissektsiya arteriy golovnogo mozga: ishemicheskiy insul't i drugie klinicheskie proyavleniya*. M., Vako, 2013. 208 p. (In Russ.)].
2. Paciaroni M., Caso V., Agnelli G. Magnetic resonance imaging, magnetic resonance and catheter angiography for diagnosis of cervical artery dissection. *Front Neurol Neurosci.* 2005;20:102–118. https://doi.org/10.1159/000088155
3. Древаль М.В., Попова Т.А., Калашникова Л.А., Кротенкова М.В. Современные возможности визуализации спонтанной диссекции экстракраниальных отделов внутренних сонных и позвоночных артерий. *Медицинская визуализация.* 2012; 3:59–69. [Dreval M.V., Popova T.A., Kalashnikova L.A., Krotenkova M.V. Modern imaging of spontaneous internal carotid and vertebral arteries dissection on the extracranial level. *Medical Visualization.* 2012;3:59–69 (In Russ.)].
4. von Babo M., De Marchis G., Sarikaya H., Stapf C., Buffon F., Fischer U., et al. Differences and similarities between spontaneous dissections of the internal carotid artery and the vertebral artery. *Stroke.* 2013;44(6):1537–42. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001057
5. Debette S., Grond-Ginsbach C., Bodenant M., Kloss M., Engelter S., Metso T. et al. Cervical Artery Dissection Ischemic Stroke Patients (CADISP) Group. Differential features of carotid and vertebral artery dissections: the CADISP study. *Neurology.* 2011;77(12):1174–81. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822f03fc.
6. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Древаль М.В., Назарова М.А. Сравнительная харарктеристика клинических проявлений диссекции внутренних сонных и позвоночных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2014;114(7):4–8. [Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A., Dreval M.V., Nazarova M.A. Clinical characteristics of internal carotid and vertebral arteries dissection. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2014;114(7):4–8 (In Russ.)].
7. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л., Гнедовская Е.В., Коновалов Р.Н., Пирадов М.А. Ишемический ин-

сульт в молодом возрасте, обусловленный стенозирующим расслоением (диссекцией) интракраниального отдела внутренней сонной артерии и ее ветвей (клинико-морфологическое наблюдение). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2009;3(1):18–24. [Kalashnikova L.A., Gulevskaya T.S., Anufriev P.L., Gnedovskaya E.V., Konovalov R.N., Piradov M.A. Ischemic stroke in young age due to dissection of intracranial carotid artery and its branches (clinical and morphological study). *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2009;3(1):18–24 (In Russ.)].

8. Калашникова Л.А., Чайковская Р.П., Добрынина Л.А., Сахарова А.В., Гулевская Т.С., Древаль М.В., и др. Диссекция внутренней сонной артерии как причина тяжелого ишемического инсульта с летальным исходом (клинико-патоморфологическое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2015;115(12 вып. 2):19–25. [Kalashnikova L.A., Chaykovskaya R.P., Dobrynina L.A., Sakharova A.V., Gulevskaya T.S., Dreval M.V. et al. Internal carotid artery dissection as a cause of severe ischemic stroke with lethal outcome. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2015;115(12 Pt 2):19–25 (In Russ.)]. https://doi.org/ 10.17116/jnevro201511512219-25
9. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Коновалов Р.Н., Щипакин В.Л., Чечеткин А.О., Авдюнина И.А., и др. Поражение каудальной группы черепных нервов при диссекции (расслоении) внутренней сонной артерии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008;1:22–27. [Kalashnikova L.A., Gulevskaya T.S., Konovalov R.N., Schipakin V.L., Chechetkin A.O., Avdunina I.A. et al. Lower cranial nerve palsias in the internal carotid artery dissection. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2008;1:22–27. (In Russ.)].
10. Калашникова Л.А., Чайковская Р.П., Гулевская Т.С., Добрынина Л.А., Губанова М.В., Древаль М.В. и др. Разрыв интимы при дисплазии стенки средней мозговой артерии, осложнившийся тромбозом и развитием тяжелого ишемического инсульта (клинико-морфологическое наблюдение). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2018;118 (3):9–14. [Kalashnikova L.A., CHaykovskaya R.P., Gulevskaya T.S., Dobrynina L.A., Gubanova M.V., Dreval M.V. et al. Intimal rupture of the displastic middle cerebral artery wall complicated by thrombosis and fatal ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2018;118(3):9–14 (In Russ.)]. https://doi.org/ 10.17116/jnevro2018118329-14
11. Guillon B., Tzourio C., Biousse V., Adraï V., Bousser M., Touboul P. Arterial wall properties in carotid artery dissection: an ultrasound study. Neurology. 2000; 55:663-666. https://doi.org/ 10.1212/wnl.55.5.663
12. Calvet D., Boutouyrie P., Touze E., Laloux B., Mas J-L., Laurent S. Increased stiffness of the carotid wall material in patients with spontaneous cervical artery dissection. *Stroke.* 2004;35:2078–2082. https://doi.org/ 10.1161/01.STR.0000136721.95301.8d.
13. Thomas L., Low J., Chan K., Durbridge G. Shear wave elastography of the cervical arteries: A novel approach to the assessment of cervical arterial wall stiffness. An investigation of psychometric properties and intra-rater reliability. *Musculoskeletal Science and Practice.* 2019;40:96–100. https://doi.org/10.1016/j.msksp.2018.09.008.
14. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B., Tsipouras P., Wenstrup R.J. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-DanlosNational Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet.* 1998; 77(1):31–37.
15. Loeys B., Dietz H., Braverman A., Callewaert B., De Backer J., Devereux R. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010;47(7):476–85. https://doi.org/10.1136/jmg.2009.072785.
16. Grahame R., Bird H., Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol.* 2000;27(7):1777–1779. PMID: 10914867.
17. Акатова Е.В., Вершинина М.В., Викторова И.А. и др. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2016;11(1):2–76. [Akatova E.V., Vershynina M.V., Viktorova I.A. et al. National recommendation of the Russian scientific society of internal medicine for diagnostics, treatment and rehabilitation of patient with connective tissue dyspl. *Medical news of north caucasus.* 2016;11(1):2–76 (In Russ.)].
18. Débette S. Pathophysiology and risk factors for cervical artery dissection: what have we learned from large hospital-based cohorts? Curr Opin Neurol. 2014;1:20–28. https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000056
19. Лелюк В.Г, Лелюк С.Э. *Ультразвуковая ангиология. 3-е издание, дополненное и переработанное.* М.; Реальное время, 2007. 398 с. [Lelyuk V.G, Lelyuk S.E. *Ul'trazvukovaya angiologiya. 3-e izdanie, dopolnennoe i pererabotannoe.* M., Meditsina, 2007. 398 p. (In Russ.)].
20. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., Boutouyrie P., Giannattasio C., Hayoz D. et al. On behalf of the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal.* 2006;27:2588–2605. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254
21. Callaghan F., Luechinge R., Kurtcuoglu V., Sarikaya H., Poulikakos D., Baumgartner R.W. Wall stress of the cervical carotid artery in patients with carotid dissection: a case-control study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300(4):H1451–H1458. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00871.2010
22. Safar M., London G. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: Recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2000;18(11):1527–1535. https://doi.org/10.1097/00004872-200018110-00001
23. McEniery C.M., Yasmin, Hall I.R., Qasem A., Wilkinson I.B., Cockcroft J.R. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(9):1753–1760. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.07.037
24. Wilkinson I., Prasad K., Hall I., Thomas A., MacCallum H., Webb D. et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(6):1005–1011. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01723-0
25. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Чечеткин А.О., Древаль М.В, Кротенкова М.В., Захаркина М.В. Нарушения мозгового кровообращения при диссекции внутренней сонной и позвоночной артерий. Алгоритм диагностики. *Нервные болезни.* 2016;2:10–17. [Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A., Chechetkin A.O., Dreval M.V., Krotenkova M.V., Zaharkina M.V. Disturbances of cerebral circulation during dissection of the internal carotid and vertebral arteries. Diagnostic Algorithm. *Nervnye bolezyni.* 2016;2:10–17 (In Russ.)].

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

АМИЛОИДНЫЙ АНГИИТ И ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ КОРКОВЫЙ ПОВЕРХНОСТНЫЙ СИДЕРОЗ КАК АГРЕССИВНЫЕ ФЕНОТИПЫ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АМИЛОИДНОЙ АНГИОПАТИИ: ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Кулеш А.А.[1,2], Горст Н.Х.[1], Кузина Е.В.[3], Дробаха В.Е.[1,2], Шестаков В.В.[1], Каракулова Ю.В.[1]

[1]ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия
[2]ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь, Россия
[3]ГБУЗ ПК «Пермская центральная районная больница», Пермь, Россия

Церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) — распространенное в старшей возрастной группе заболевание, обладающее высокой клинической и визуализационной гетерогенностью. Представлены обзор литературы и два клинических случая, отражающих различные фенотипы ЦАА, — амилоидный ангиит (ЦАА, ассоциированная с воспалением) и «геморрагический фенотип» (ЦАА, ассоциированная с внутримозговым кровоизлиянием и прогрессирующим корковым поверхностным сидерозом). В каждом случае применительно к клинико-нейровизуализационной картине рассмотрены направления спорных векторов вторичной профилактики и терапии ЦАА: антитромботической, антигипертензивной и гиполипидемической. Обсуждаются вопросы эпидемиологии, патогенеза, диагностики и лечения ЦАА.

К л ю ч е в ы е с л о в а: церебральная амилоидная ангиопатия, ассоциированная с воспалением, церебральные микрокровоизлияния, корковый поверхностный сидероз, антитромботическая терапия, гиполипидемическая терапия, антигипертензивная терапия.

Для цитирования: Кулеш А.А., Горст Н.Х., Кузина Е.В., Дробаха В.Е., Шестаков В.В., Каракулова Ю.В. Амилоидный ангиит и прогрессирующий корковый поверхностный сидероз как агрессивные фенотипы церебральной амилоидной ангиопатии: принципы рационального ведения пациентов. *Российский неврологический журнал*. 2019;24(6):29–38 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2019-24-6-29-38.
Для корреспонденции: Кулеш Алексей Александрович — e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Информация об авторах:
Кулеш А.А. — e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-6061-8118
Горст Н.Х.— e-mail: GorstHope@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-8922-5764
Кузина Е.В. — e-mail: evgenij.83kuzin@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-5408-384X
Дробаха В.Е. — e-mail: drobakha.v@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-8523-2692
Шестаков В.В. — e-mail: shvnerv@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-6310-9316
Каракулова Ю.В. — e-mail: julia.karakulova@mail.ru; https:// orcid.org/0000-0002-7536-2060

AMYLOID ANGIITIS AND PROGRESSIVE CORTICAL SUPERFICIAL SIDEROSIS AS AGGRESSIVE PHENOTYPES OF CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY: PRINCIPLES OF RATIONAL MANAGEMENT

Kulesh A.A.[1,2], Gorst N.Kh.[1], Kuzina E.V.[3], Drobakha V.E.[1,2], Shestakov V.V.[1], Karakulova Yu.V.[1]

[1]E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia
[2]City Clinical Hospital №4, Perm, Russia
[3]Perm central district hospital

Cerebral amyloid angiopathy (CAA) is a common disease in the older age group with high clinical and neurovisual heterogeneity. A literature review and two clinical cases reflecting different phenotypes of CAA are presented — amyloid angiitis (CAA- related inflammation) and "hemorrhagic phenotype" (CAA associated with intracerebral hemorrhage and progressive cortical superficial siderosis). In each case, in relation to the clinical and neuroimaging picture, the directions of the disputed vectors of secondary prevention and therapy of CAA are considered: antithrombotic, antihypertensive and lipid-lowering therapy. The issues of epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of CAA are discussed.

K e y w o r d s : cerebral amyloid angiopathy- related inflammation, cerebral microbleeds, cortical superficial siderosis, antithrombotic therapy, lipid-lowering therapy, antihypertensive therapy.

For citation: Kulesh A.A., Gorst N.Kh., Kuzina E.V., Drobakha V.E., Shestakov V.V., Karakulova Yu.V. Amyloid angiitis and progressive cortical superficial siderosis as aggressive phenotypes of cerebral amyloid angiopathy: principles of rational management. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskiy Zhurnal)*. 2019;24(6):29–38 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2019-24-6-2-38.
For correspondence: Kulesh Alexey A. — e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.
Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors:
Kulesh A.A. — e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-6061-8118
Gorst N.Kh.— e-mail: GorstHope@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-8922-5764
Kuzina E.V. — e-mail: evgenij.83kuzin@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-5408-384X
Drobakha V.E. — e-mail: drobakha.v@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-8523-2692
Shestakov V.V. — e-mail: shvnerv@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-6310-9316
Karakulova Yu.V. — e-mail: julia.karakulova@mail.ru; https:// orcid.org/0000-0002-7536-2060

Received 28.10.19
Accepted 08.11.19

Введение

Церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) — распространенное заболевание, в основе которого лежит прогрессирующее отложение β-амилоида в средней и наружной оболочках мелких лептоменингеальных и корковых артерий и капилляров. Клиническая значимость ЦАА, в первую очередь, обусловлена ее широким распространением: по данным J. Attems и соавт., при аутопсии ЦАА обнаруживается у 21% лиц в возрасте 61–70 лет, 42% лиц в возрасте 71–80 лет, 57% в возрасте 81–90 лет и 69% лиц в возрасте 91–100 лет [1]. ЦАА считается одной из ведущих причин спонтанных внутримозговых кровоизлияний (ВМК) и связанных с возрастом когнитивных нарушений (КН), а также способствует развитию геморрагических осложнений антитромботической и тромболитической терапии. Клиническая и патогенетическая гетерогенность заболевания отражена в описании ряда фенотипов ЦАА, формирующихся, по-видимому, на фоне различных подлежащих невропатологических процессов и паттернов отложения амилоида [2]. Так, считается, что спорадическая ЦАА, характерная для пожилых лиц и пациентов с болезнью Альцгеймера и отличающаяся малосимптомными клиническими проявлениями, развивается вследствие недостаточности периваскулярного дренажа, тогда как тяжелые клинически явные варианты ЦАА формируются на фоне иных, довольно разнообразных, типов патологического накопления амилоида [3].

Клинические диагностические Бостонские критерии критерии ЦАА предложены в 1995 г. S. Greenberg и соавт. [4] и валидированы в 2001 г. [5]. В настоящее время действуют модифицированные Бостонские диагностические критерии 2018 г. [6, 7]. Ведущим методом диагностики ЦАА служит магнитно-резонансная томография (МРТ). Основные маркеры ЦАА при МРТ: долевые гематомы, множественные строго долевые церебральные микрокровоизлияния (ЦМК), корковый поверхностный сидероз (КПС), задняя гиперинтенсивность белого вещества, корковые микроинфаркты и расширенные периваскулярные пространства (ПВП) в полуовальном центре [7, 8]. Несмотря на значительные достижения в понимании патогенеза, нейровизуализационной картины и клинической значимости ЦАА, ее диагностика в рутинной неврологической практике сопряжена с рядом трудностей, основными из которых являются недостаточная осведомленность специалистов о типичных клинических и нейровизуализационных проявлениях заболевания, а также значительная клиническая гетерогенность патологии. В настоящей статье представлено описание двух клинических вариантов ЦАА, первый из которых протекал с развитием амилоидного ангиита (ЦАА, ассоциированная с воспалением — ЦАА-В), а второй характеризовался прогрессированием КПС.

Клиническое наблюдение №1. Пациентка Н., 65 лет, доставлена бригадой скорой медицинской помощи в первичное сосудистое отделение после генерализованного эпилептического приступа. Из анамнеза известно, что Н. более 20 лет страдает гипертонической болезнью (максимальные значения артериального давления (АД) 260/120 мм рт. ст.), антигипертензивные препараты принимает регулярно, но целевого АД не достигает (150–170 мм рт. ст.). Также в течение 20–25 лет больную беспокоят головные боли по типу головной боли напряжения. За несколько месяцев до настоящей госпитализации характер головной боли изменился, она стала интенсивнее и чаще (1–2 раза в неделю). Головная боль локализуется в правой половине головы и носит тупой, ноющий характер. В период интенсивной головной боли пациентка принимала анальгин или аспирин, что приносило облегчение. Очаговой неврологической симптоматики и судорог ранее не наблюдалось. Мать пациентки в возрасте 73 лет перенесла ишемический инсульт.

Пациентка, находясь дома, почувствовала слабость во всем теле, не смогла позвонить сыну из-за того, что «руки перестали слушаться». Дальнейшие события не помнит. При поступлении в стационар зафиксировано АД 190/100 мм рт. ст. На языке имелись следы прикусывания. Амнезия на период от развития припадка до поступления в стационар. Сознание ясное, менингеальных симптомов нет, чувствительных и двигательных нарушений не выявлено. В позе Ромберга наблюдалась легкая атаксия, остальные координаторные пробы в норме. Степень неврологического дефицита по шкале инсульта национального института здоровья (NIHSS) при поступлении 0 баллов. Уровень глюкозы капиллярной крови при поступлении составил 7,8 ммоль/л, показатели общего анализа крови и коагулограммы — в пределах референсных значений.

Пациентке проведено обследование согласно порядку и стандарту оказания медицинской помощи при остром нарушении мозгового кровообращения. По результатам компьютерной томографии (КТ) головного мозга (рис. 1) выявлен отек белого вещества

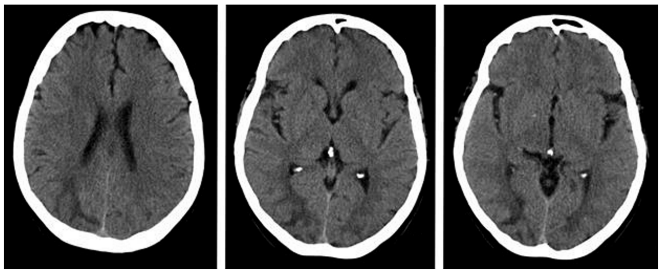

Рис. 1. Компьютерная томография головного мозга пациентки Н.
Fig. 1. Computed tomography of the brain of patient N.

затылочных долей, больше справа. Высказано предположение о возможности лейкоэнцефалопатии, опухоли, паразитарного поражения или ишемического инсульта.

Состояние пациентки оставалось стабильным, судорожные приступы не повторялись. На 3-й день проведена мультимодальная МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием (рис. 2, а–г). Специалистом МРТ описаны сливающиеся зоны измененного МР-сигнала в теменных и затылочных долях с обеих сторон, петехиальное геморрагическое пропитывание в теменных, затылочных и височных долях, что было интерпретировано в рамках хронической ишемии головного мозга. На следующий день МРТ была пересмотрена в региональном сосудистом центре, выявленные изменения охарактеризованы как проявления ЦАА-В. В частности, на последовательности FLAIR визуализирована обширная асимметричная зона высокоинтенсивного МР-сигнала, протянувшаяся от заднего рога правого бокового желудочка до субкортикальных отделов. Подобная зона с менее интенсивными сигнальными характеристиками наблюдается в области заднего рога левого бокового желудочка. Данные участки патологического МР-сигнала имеют различную степень ограничения диффузионных показателей, при этом полного соответствия между зонами на FLAIR и DWI не установлено. Выявленные изменения не соответствуют определенному артериальному бассейну. Визуализированы множественные мелкие долевые ЦМК округлой формы, преимущественно локализованные в задних отделах височных, теменных и затылочных долей головного мозга. Перивентрикулярные зоны гиперинтенсивности белого вещества, также имеющие высокую интенсивность сигнала на FLAIR, визуализированы в области передних и задних рогов боковых желудочков. Признаков поверхностного сидероза не выявлено.

На основании диагностических критериев E. Auriel и соавт. [13], а именно возраста, наличия головной боли и судорожных припадков (не связанных с ВМК), мультифокального, асимметричного, корково-подкоркового поражения белого вещества головного мозга по данным МРТ, признаков ЦМК и КПС, а также отсутствия опухолевой, инфекционной или другой причины заболевания, установлена ЦАА-В. Сразу же после установления диагноза пациентке назначен преднизолон в дозе 60 мг с постепенным снижением дозировки курсом на 1 мес. Кроме того, больная получала вальпроевую кислоту в дозе 1000 мг в сутки.

В период госпитализации проведено мониторирование АД, в течение суток регистрировалась систоло-диастолическая артериальная гипертензия с максимальным АД в дневные часы 180/100 мм рт. ст., минимальным — 140/90 мм рт. ст. (на фоне приема антигипертензивных препаратов). Кроме того, у пациентки выявлена дислипидемия: общий холестерин 8,4 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) 6,3 ммоль/л, ЛП высокой плотности (ЛПВП) 0,9 ммоль/л, триглицериды (ТГ) 6,82 ммоль/л. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 24 нг/мл, другие показатели находились в пределах референсных значений. При дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий визуализированы минимальные стенозы сонных артерий. По данным эхокардиографии (Эхо-КГ) аорта не расширена, имеются незначительная дилатация предсердий, гипертрофия миокарда левого желудочка 2-й степени и диастолическая дисфункция левого желудочка 1-го типа.

За время госпитализации наблюдалась положительная динамика, эпилептические припадки не возникали, головные боли регрессировали. Неврологический статус на момент выписки в норме, КН нет.

После выписки из стационара через неделю от дня поступления пациентке было рекомендовано продолжить прием преднизолона в дозе 30 мг с постепенным снижением дозы. Оптимизирована антигипертензивная терапия (лозартан 150 мг в сутки и моксонидин 0,4 мг в сутки), назначен розувастатин в дозе 10 мг в сутки, рекомендовано отказаться от приема антиагрегантов.

Через месяц после выписки из стационара пациентка осмотрена повторно, головная боль не возобновлялась, неврологический статус в норме. АД 130/80 мм рт. ст., по данным дневника самоконтроля АД подъемов выше 150/100 мм рт. ст. не отмечалось. Проведена контрольная МРТ головного мозга (см. рис. 2, д–з), продемонстрировавшая положительную динамику. Определяется нормализация диффузионных показателей и практически полный регресс гиперинтенсивного МР-сигнала по Т2 ВИ, что может быть связано с нивелированием вазогенного отека. При этом увеличилось количество ЦМК и их размеры, что, вероятно, связано с большей, по сравнению с градиентным эхо, чувствительностью МР-последовательности SWAN к продуктам распада гемоглобина.

При повторном исследовании липидного спектра: холестерин общий 7,18 ммоль/л (0–5,2), ЛПВП 1,12 ммоль/л (0,9–1,9), ЛПНП 4,15 ммоль/л (0–3,4), ТГ 3,22 ммоль/л (0–2,1), ЛП очень низкой плотности 1,91 ммоль/л (0–0,84). Пациентка консультирована кардиологом, рекомендована комбинированная антигипертензивная терапия и прием розувастатина в дозе 10 мг.

Клиническое наблюдение №2. Пациент А., 76 лет, подъемов АД ранее не отмечал. Вечером по-

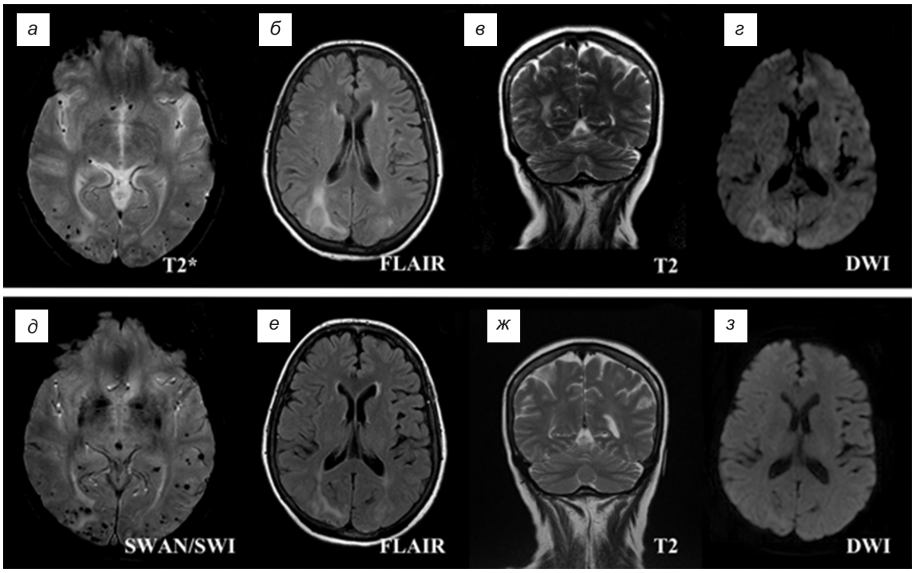

Рис. 2. МРТ-исследование головного мозга пациентки Н.: а, б, в, г — первичное; д, е, ж, з — повторное, через 3 мес.
Fig. 2. MRI of the brain of patient N: a, б, в, г — primary; д, е, ж, з — repeated, after 3 months

чувствовал головную боль распирающего характера в затылочной области, самостоятельно принял пенталгин, что уменьшило боль. На следующий день вновь возникла головная боль той же локализации выраженностью 5 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), уменьшилась при приеме нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП). Через 2 дня из-за продолжающейся головной боли пациент обратился в стационар. В неврологическом статусе на момент поступления отклонений не было выявлено, АД — 125/80 мм рт. ст. По результатам КТ головного мозга обнаружена гематома в правой теменной доле. Пациент выписан через 11 дней без неврологического дефицита с рекомендациями по приему антигипертензивной терапии (периндоприл 2,5 мг). После выписки пациента продолжали беспокоить головные боли и снижение внимания, периодически он принимал НПВП. Через месяц вновь возникла сильная головная боль, пациент принял НПВП с положительным эффектом. За завтраком стал дезориентированным, задавал одни и те же вопросы; данное состояние продолжалось около часа. При этом АД не повышалось. В экстренном порядке госпитализирован в стационар, выполнена КТ головного мозга, признаков ВМК и ишемического инсульта не выявлено.

Спустя 10 мес. пациент самостоятельно обратился в региональный сосудистый центр. По результатам МРТ головного мозга отмечена асимметричная гиперинтенсивность белого вещества с преимущественной локализацией в кортикальных и субкортикальных отделах теменной и затылочной доли слева (рис. 3 б, в). В области полуовального центра определялось выраженное расширение ПВП (см. рис. 3, а). Диффузные депозиты гемосидерина визуализированы по контурам поверхности борозд затылочных и

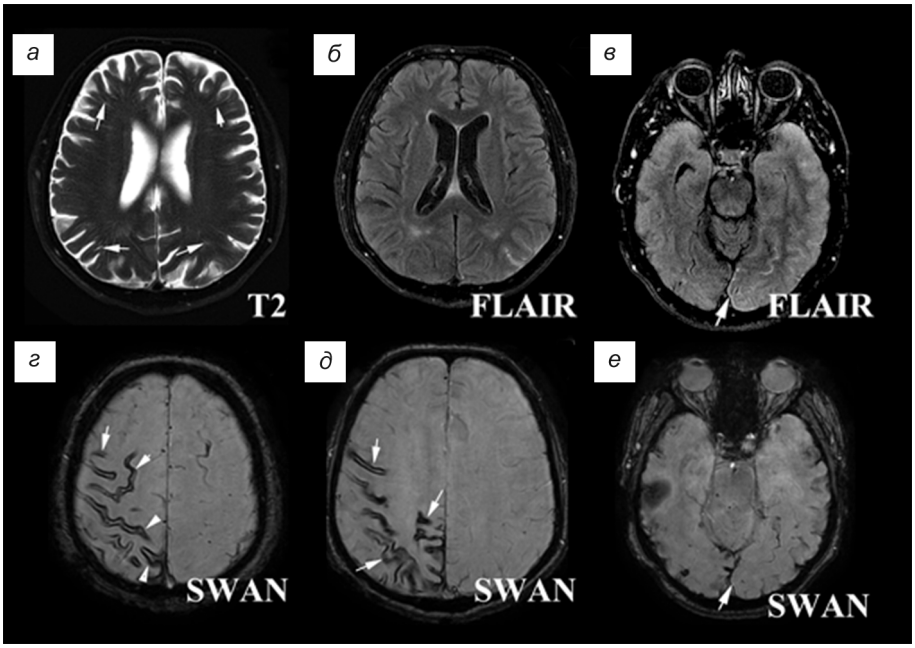

Рис. 3. Первичная МРТ головного мозга пациента А.
Fig. 3. Primary MRI of the brain of patient A.

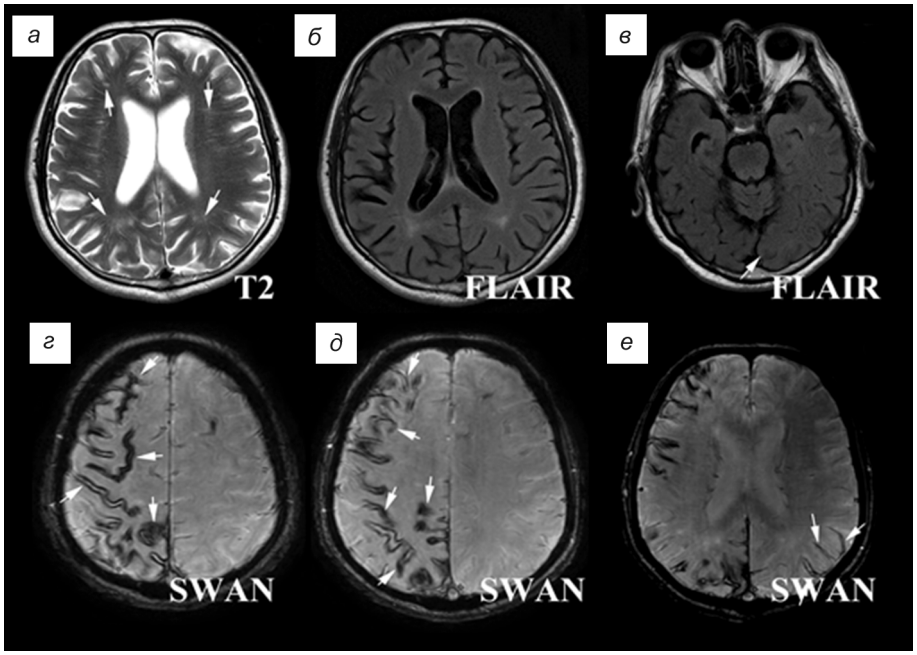

Рис. 4. Контрольная МРТ головного мозга пациента А.
Fig. 4. Control MRI of the brain of patient A.

височных долей справа (феномен «дорожек»): диссеминированный КПС (см. рис. 3, г, д, е). Зона гиперинтенсивности сигнала по FLAIR в левой теменной и затылочной долях не сопровождалась выпадением сигнала в режиме SWAN, что позволяет интерпретировать ее как проявление ЦАА-В. Участков рестрикции диффузионных показателей не выявлено.

В соответствии с Бостонскими диагностическими критериями (возраст ≥ 55 лет, множественные кровоизлияния (ВМК, ЦМК), ограниченные долями мозга, корковыми или корково-подкорковыми зонами и диссеминированный КПС, отсутствие других причин кровоизлияний) установлена вероятная ЦАА. По данным дуплексного сканирования сонных артерий выявлены стенозы до 30%. Эхо-КГ, суточное холтеровское мониторирование ЭКГ, электроэнцефалография — без особенностей. В липидном спектре общий холестерин 4 ммоль/л, ЛПНП 2,1 ммоль/л, ТГ 1,9 ммоль/л и ЛПВП 1,1 ммоль/л. При нейропсихологическом тестировании отклонений не выявлено. Пациент выписан без неврологического дефицита.

Рекомендован строгий контроль АД (назначен амлодипин в дозе 2,5 мг) и избегание приема НПВП. После выписки больного беспокоили головные боли, головокружения, неустойчивость при ходьбе и снижение внимания.

При повторной МРТ головного мозга через 5 мес. отмечена отрицательная динамика — зафиксировано увеличение распространенности КПС с вовлечением лобных долей, возросло число извилин с патологическим сигналом (4 балла по шкале прогрессии КПС) (рис. 4, г–е). Ранее определяемый участок гиперинтенсивности в левой затылочной доле регрессировал (см. рис. 4, б, в). Отмечается увеличение распространенности расширенных ПВП (см. рис. 4, а).

При повторном нейропсихологическом тестировании зафиксировано снижение результата батареи лобных тестов до 15 баллов, результат выполнения теста Шульте составил 86 секунд. Приступов, которые можно было квалифицировать как транзиторные фокальные неврологические эпизоды, за время наблюдения не было.

Обсуждение

В статье представлено описание двух фенотипов ЦАА — ЦАА-В и ВМК с КПС. Основными особенностями клинического случая ЦАА-В являются возраст больной (65 лет, когда ЦАА встречается всего лишь у 21% обследованных), наличие в анамнезе тяжелой гипертонической болезни, клиническая манифестация заболевания с головной боли и эпилептического приступа, а также выраженная дислипидемия и признаки системного воспаления (повышение концентрации СРБ).

ЦАА-В представляет собой синдром обратимой энцефалопатии с отеком и воспалением, наблюдаемый у некоторых пациентов с ЦАА [9]. Всего к настоящему моменту в литературе имеется описание более 200 патологически подтвержденных случаев ЦАА-В. Средний возраст пациентов составляет 67 лет (от 42 до 87), что соответствует и нашему наблюдению. В клинической картине преобладают КН (у 48% пациентов), судорожные приступы (32%), головная боль (32%), спутанность и другие нарушения сознания (27%); реже встречаются парезы (16%), афазия (14%) и нарушение зрения (13%). Следует отметить, что у пациентки Н. заболевание протекало без стойких когнитивных нарушений, хотя в дебюте наблюдалась амнезия.

Ключевым моментом диагностического поиска при подозрении на ЦАА-В является выполнение МРТ. На Т2-взвешенных изображениях обнаруживают единичные или множественные участки гиперинтенсивности, а также геморрагические очаги; у части пациентов наблюдается накопление контраста

мягкой мозговой оболочкой [10]. Наблюдается примерно одинаковое вовлечение долей головного мозга в патологический процесс. У большинства больных поражаются сразу несколько долей, в отличие от пациентов с синдромом обратимой задней энцефалопатии, у которых вовлечены преимущественно теменно-затылочные отделы головного мозга. Двустороннее поражение наблюдается у 40% пациентов, у 83% больных в парамагнитных режимах обнаруживают ЦМК [9]. У пациентки Н. локализация зон гиперинтенсивности на FLAIR преимущественно в пределах затылочных долей с обеих сторон (больше справа) не позволяла с уверенностью отвергнуть заднюю обратимую энцефалопатию, особенно с учетом наличия гипертонического криза в дебюте заболевания. В то же время у пациентки визуализированы множественные ЦМК в пределах височных и затылочных долей, что характерно для ЦАА. При этом весьма патогномоничное для ЦАА-В сочетание асимметричной корково-подкорковой гиперинтенсивности на FLAIR и множественных ЦМК было расценено врачом МРТ как проявление хронической ишемии мозга, что свидетельствует о недостаточной осведомленности радиологов по данному вопросу. Кроме того, ЦМК были расценены как геморрагической пропитывание, что подтверждает необходимость повсеместного внедрения в радиологическую практику международного стандарта исследования церебральной микроангиопатии при старении и нейродегенерации STRIVE (STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging) [11].

Среди других параклинических симптомов ЦАА-В описано повышение СОЭ (у 33% пациентов), у 45% больных — плейоцитоз и у 71% пациентов — повышение белка в ликворе [10]. В нашем случае люмбальная пункция не выполнялась, а наличие системного воспаления нашло отражение в повышении СРП.

С точки зрения представленности биологических и нейровизуализационных маркеров, ЦАА-В отличается от ЦАА частой встречаемостью и высоким числом ЦМК (что справедливо и в отношении описанных клинических случаев), большей представленностью фенотипа ApoE4 (как носительства, так и гомозиготного варианта), низким уровнем Аβ42 в цереброспинальной жидкости и массивным отложением амилоида по данным позитронной эмиссионной томографии при отсутствии различий в выраженности КПС [12].

Окончательный диагноз ЦАА-В требует невропатологического подтверждения, поэтому для прижизненной диагностики необходимо проведение биопсии. Так как биопсия сопряжена со значительным риском осложнений, в 2016 г. E. Auriel и соавт. предложили неинвазивные критерии диагностики, валидизированные на когорте 17 пациентов с невропатологически подтверждением диагноза. Данные критерии обладают 82% чувствительностью и 97% специфичностью [13]. На основе этих диагностических критериев пациентке Н. был установлен диагноз «вероятная ЦАА-В». Известно два варианта ЦАА-В: воспаление, ассоциированное с ЦАА (cerebral amyloid angiopathy-related inflammation, CAARI), и бета-амилоид-ассоциированный ангиит (Aβ related angiitis, ABRA), клиническая дифференциация которых невозможна [9]. Ввиду нестарого возраста пациентки, нормального когнитивного статуса и наличия головных болей в анамнезе, а также благоприятного исхода заболевания вероятным диагнозом является ABRA [13].

При ЦАА-В проводится иммуносупрессивная терапия: большинство пациентов, как и наша больная, получают кортикостероиды. Положительная динамика на фоне лечения наблюдается у 72% больных, причем клиническое улучшение, как и в описанном случае, предшествует радиологическому [14]. Так как строгих рекомендаций по продолжительности гормонотерапии при ЦАА-В не существует, мы решили ограничиться месячным курсом ввиду высокого риска дестабилизации у пациентки Н. гипертонической болезни. Наблюдение за пациентами длительностью до 13 лет показывает, что около половины из них остаются бессимптомными, а треть умирают [13]. Наблюдение за нашей пациенткой в течение 6 мес. от дебюта заболевания новых неврологических нарушений не показало.

Особого внимания заслуживает вопрос коррекции дислипидемии у пациентов с ЦАА. С точки зрения патогенеза, ЦАА и нарушения липидного обмена могут развиваться на уровне APOE: генотип APOE ε2 ассоциирован с геморрагическими проявлениями ЦАА [15], тогда как уровень холестерина изучается в качестве модулятора APOE и, соответственно, патогенеза ЦАА. С учетом проникновения статинов через гематоэнцефалический барьер данная группа препаратов активно исследуется для терапии при болезни Альцгеймера, хотя результаты экспериментальных и клинических работ остаются противоречивыми [16]. С другой стороны, в ряде исследований была продемонстрирована обратная корреляция между уровнем общего холестерина крови и риском ВМК [17, 18]. И хотя судить о причинно-следственных взаимоотношениях между этими явлениями сложно, приобретает актуальность вопрос о безопасности применения статинов у пациентов с уже существующим риском ВМК, в частности при обсуждении вторичной профилактики пациента А.

Терапия статинами снижает риск инсульта у пациентов с атеросклерозом или высоким риском его развития на 21%; это снижение ассоциировано со снижением уровня ЛПНП на каждые 1 ммоль/л. При этом, риск геморрагического инсульта на каждый 1 ммоль/л снижения уровня ЛПНП возрастает на 12% [19, 20]. Известно, что статины, помимо липид-снижающего действия, оказывают антитромбоцитарный эффект посредством модуляции фибринолитических процессов, коагуляционного каскада и функции тромбоцитов [21, 22]. Хотя в целом данные о связи гиполипидемической терапии и риска ВМК противоречивы, результаты исследования MUCH-Italy свидетельствуют о том, что наиболее прочная ассоциация между приемом статинов и риском ВМК

наблюдается именно в когорте пациентов с вероятной ЦАА [17]. Примечательно, что в исследовании SPARCL риск ВМК при приеме аторвастатина был особенно высок у пациентов с лакунарным, но не атеротромботическим инсультом. Наличие же ВМК в анамнезе повышало риск его рецидива более, чем в 5,5 раза [23]. Кроме того, ранее показано, что терапия статинами сопряжена с увеличением числа субкортикальных ЦМК и частоты ВМК в соответствующих областях, а также описана тенденция к наличию связи между использованием статинов и развитием долевых ВМК у лиц с генотипами ApoE ε4/ε4 и ApoE ε2/ε4 [24, 25]. В то же время в недавнем исследовании, посвященном оценке рисков применения статинов при кардиоэмболическом инсульте, не было выявлено повышения случаев ЦМК, КПС и лейкоареоза у пациентов, не получавших антикоагулянты [26]. Метаанализ, выполненный O. Ziff и соавт. (более 317 тыс. пациентов), подтвердил, что у пациентов с ВМК в анамнезе прием статинов не оказывает значимого влияния на относительный риск повторного геморрагического инсульта, хотя связан со снижением смертности и частоты развития неблагоприятного функционального исхода [27]. В исследовании C. Phuah и соавт. продемонстрировано, что снижение уровня ЛПНП и ТГ происходит за 6 мес. до ВМК независимо от приема статинов и алкоголя [28]. В обсуждении гиполипидемической терапии пациентки Н. следует также учесть данные популяционного исследования, согласно которым прием статинов может снижать риск развития эпилепсии после ВМК [29]. Примечательно, что отмена статинов вызывает феномен отдачи и может быть ассоциирована с худшим функциональным исходом ВМК [30]. В качестве альтернативной липид-снижающей терапии при ВМК могут рассматриваться ингибиторы PCSK9 [31]. По мнению некоторых экспертов, возобновление приема статинов противопоказано пациентам, имеющим долевые или множественные ВМК, а также многочисленные ЦМК [30]. Таким образом, несмотря на противоречия и очевидные ограничения, касающиеся интерпретации результатов исследований (например, использование суррогатных маркеров ЦАА и отсутствие информации о дозах статинов), очевидна необходимость дифференцированного и осторожного подхода к терапии статинами при ЦАА.

У пациента А. наиболее ярким проявлением заболевания служит КПС — патогномоничный МРТ-маркер ЦАА, отражающий скопление гемосидерина в бороздах коры головного мозга или в непосредственной близости от них вследствие повторяющихся эпизодов просачивания крови из перегруженных амилоидом поверхностных кортикальных и лептоменингеальных артериол [32]. Патофизиологические механизмы формирования КПС не вполне изучены, однако доказано, что наличие КПС и его диссеминация, как у обсуждаемого пациента, связаны с фенотипом APOE ε2, который, в свою очередь, ассоциирован с развитием ЦАА-ассоциированных васкулопатических изменений (ломкость сосудов, расслоение и отслаивание наружного слоя средней оболочки, фибриноидный некроз) и, соответственно, с повышенным риском ВМК [33]. Специфичность КПС определяется его высокой распространенностью в когорте пациентов с ЦАА (40–60%) при относительно низкой частоте представленности у пациентов соответствующего возраста без ЦАА [34, 35]. ЦАА является наиболее частой причиной КПС у лиц старше 60 лет, тогда как в более молодом возрасте основной причиной возникновения КПС служит синдром обратимой церебральной вазоконстрикции [36].

Еще в 2013 г. было показано, что у пациентов с возможной и вероятной ЦАА риск развития ВМК в ближайшие 4 года при фокальном КПС составляет 29%, а при диссеминированном КПС — 74%, в то время как соответствующий риск у пациентов без КПС равен лишь 25% [37]. Наличие КПС у пациентов с вероятной ЦАА маркирует повышенный риск развития первого клинически явного ВМК [32]. Позже было установлено, что у пациентов с вероятной ЦАА без ВМК в анамнезе любое изменение статуса КПС во времени (как увеличение числа участков КПС, так и расширение существующего фокуса КПС или появление первого фокуса КПС — «эволюция КПС») связано с повышением риска развития клинически явного ВМК и, таким образом, может служить маркером неблагоприятного прогноза. В рамках этого исследования впервые была использована новая шкала оценки прогрессии КПС: 0 — отсутствие изменений в статусе КПС; 1 — расширение существующего фокуса КПС, без формирования новых фокусов; 2 — появление 1 нового фокуса КПС; 3 — появление 2 новых фокусов КПС; 4 — появление 3 и более новых фокусов КПС. Категории 1 и 2 по этой шкале считали умеренной прогрессией КПС, категории 3–4 — тяжелой прогрессией [38]. Исходя из анализа динамики МРТ головного мозга пациента А., можно констатировать тяжелую прогрессию КПС.

Результаты проведенного в 2019 г. проспективного многоцентрового когортного исследования с участием 302 пациентов с вероятной и возможной ЦАА также подтвердили связь КПС с риском развития ЦАА-ассоциированных ВМК. Было показано, что сильными предикторами достижения составной конечной точки (инсульт или смерть) в течение 12 месяцев являются как наличие, так и диссеминированный характер КПС, при этом основной причиной смерти (92%) в группе пациентов с КПС было именно развитие ВМК. Кроме того, частота развитие ВМК у пациентов с КПС оказалась существенно выше, по сравнению с пациентами без КПС (17% против 4%). Важным результатом данного исследования является также доказательство того, что наличие КПС и его диссеминированный характер выступают независимыми предикторами неблагоприятного функционального исхода у пациентов с возможной и вероятной ЦАА [39].

Помимо повышения риска ВМК и нарушения физического и интеллектуального функционирования,

КПС клинически ассоциирован с развитием транзиторных фокальных неврологических эпизодов (ТФНЭ), которые наблюдаются у 61% пациентов с КПС на фоне ЦАА [38]. ТФНЭ представляют собой рецидивирующие, стереотипные, транзиторные (до нескольких минут или часов) эпизоды парестезий, онемения или парезов. Эпизод транзиторной глобальной амнезии, наблюдавшийся у пациента А., может быть квалифицирован как ТФНЭ [34].

Переходя к дискуссии о возможности назначения антитромботической терапии пациентам Н. и А., следует заметить, что в вопросе о безопасности и целесообразности назначения антитромбоцитарных препаратов пациентам, перенесшим ВМК на фоне ЦАА, долгое время существовали серьезные разногласия: ряд авторов выступали за продолжение антитромбоцитарной терапии [49], другие утверждали, что риск повторного ВМК превышает потенциальную пользу [41, 42]. Результаты проспективного рандомизированного исследования RESTART (The REstart or STop Antithrombotics Randomised Trial), посвященного оценке влияния возобновления антитромбоцитарной терапии на риск повторных ВМК, отчасти проливают свет на эти вопросы. В исследовании принимали участие 573 пациента (средний возраст — 76 лет), перенесших ВМК, у половины из них была возобновлена антитромбоцитарная терапия (одним или более препаратом), тогда как другая половина антиагреганты не получала. Оказалось, что возобновление антитромбоцитарной терапии снижает риск повторных ВМК: частота повторных ВМК в группе возобновления антиагрегантной терапии составила 4%, в группе отказа от терапии — 9% [43]. Подгрупповой анализ данных исследования RESTART показал, что ни вероятность наличия ЦАА, ни выраженность КПС не влияют на безопасность возобновления антиагрегантной терапии. Было выявлено минимальное, статистически незначимое, повышение риска развития повторных ВМК на фоне возобновления антитромбоцитарной терапии у пациентов с ЦМК. Авторы указывают, что эти данные следует интерпретировать с осторожностью [44]. Экстраполировать полученные результаты на пациентов с ЦАА преждевременно, так как в обеих группах исследования частота ВМК с низкой вероятностью наличия ЦАА согласно Эдинбургским критериям составила 33% (83 и 82 пациента), а ВМК с высокой вероятностью наличия ЦАА — лишь 6% (14 и 15 пациентов). В последней группе частота рецидива ВМК составила 14,3% и 20% при возобновлении и не назначении антиагрегантов соответственно. Доля пациентов с вероятной ЦАА согласно модифицированным Бостонским критериям в каждой группе составила 17% (19 пациентов) и 23% (28 пациентов). Кроме того, лишь у 60 пациентов в популяции исследования наблюдалось 5 и более ЦМК. Фокальный КПС имел место у 19 и 23 пациентов, а диссеминированный — всего у 8 и 9 больных из групп назначения и не назначения антиагрегантов соответственно. Среди пациентов с КПС частота рецидива ВМК достигала 11,1% при отмене приема препарата и 18,2% при его возобновлении (различия незначимы). Примечательно, что при наличии 5 и более ЦМК и отмене антиагрегантов риск рецидива ВМК достиг 23,3%, тогда как при возобновлении приема составил 6,3% (различия не значимы). Аналогичные различия в риске рецидива, также не достигшие уровня статистической значимости, наблюдались в подгруппе пациентов с вероятной ЦАА — 14,3% vs 5,3%. По замечанию авторов исследования, число исходов не было достаточно большим, чтобы выявить небольшие или умеренные различия между подгруппами, в частности относительно ЦМК и КПС. Тем не менее результаты исследования RESTART опровергают ложное представление о том, что факторы риска рецидива инсульта влияют на эффективность и безопасность антитромботической терапии.

Здесь следует упомянуть также результаты крупного анализа индивидуальных данных когортных исследований Wilson и соавт., который показал, что хотя у пациентов, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку и получающих антиагреганты, наличие ЦМК ассоциировано с бо́льшим относительным риском развития ВМК, чем ишемического инсульта, абсолютный риск развития ишемического инсульта у таких пациентов существенно выше, чем абсолютный риск ВМК, независимо от числа и локализации ЦМК, а также вида антитромботической терапии [45]. Нужно отметить, что в данный анализ включались пациенты с 20 и более ЦМК, в отношении которых решение об антитромботической терапии является наиболее сложным. Концептуально результаты анализа укрепляют представление о церебральной микроангиопатии как гетерогенном процессе, равнозначном патогенетически, но отличающимся по встречаемости, проявлениями которого служат ишемические инсульты и ВМК. В фундаментальном смысле исследование заставляет задуматься: всегда ли в основе ЦМК лежит экстравазация эритроцитов вследствие нарушения целостности малого сосуда? Негеморрагическое происхождение ЦМК может объясняться опосредованным ишемией высвобождением железа олигодендроцитами, фагоцитозом эритроцитарных микроэмболов в ПВП, а также геморрагической трансформацией микроинфарктов [46–48]. С учетом сказанного, а также отсутствием у пациентов А. и Н. очевидных показаний для назначения антитромботической терапии целесообразно воздержаться от применения антиагрегантов. Следует отметить, что ввиду манифестации обоих случаев ЦАА головной болью, особую важность приобретает информирование пациентов о недопустимости использования НПВП для купирования головной боли.

Хотя роль артериальной гипертензии (АГ) в патогенезе ЦАА неоднозначна, и наличие прямой патогенетической связи между ЦАА и АГ не было подтверждено [2], антигипертензивная терапия является наиболее мощной стратегией профилактики при церебральной микроангиопатии в целом [49]. С одной стороны, известно, что у пациентов без ВМК высокая вариабельность АД связана с достоверным

увеличением числа глубинных ЦМК, характерных для гипертензионной ангиопатии, но недолевых — маркеров ЦАА [50]. С другой стороны, A. Biffi и соавт. (2015) показали, что неадекватный контроль АГ (уже при значениях АД > 12–130/80–90 мм рт. ст.) ассоциирован с риском повторного развития не только глубинных ВМК у пациентов с гипертензионной ангиопатией, но и долевых ВМК у пациентов с ЦАА [51]. Поэтому строгий контроль АД остается краеугольным камнем в терапии пациентов с ЦАА. В ходе исследования PROGRESS было доказано, что риск развития повторных связанных с ЦАА ВМК на фоне антигипертензивной терапии (в рамках исследования применяли периндоприл или периндоприл+индапамид) снижается на 77% [52]. Исходя из этого, антигипертензивная терапию должна рассматриваться в качестве ведущего направления вторичной профилактики у обоих пациентов.

Таким образом, подробное рассмотрение представленных случаев позволяет заключить, что ЦАА характеризуется чрезвычайно широким спектром клинических и МРТ проявлений, знание которых необходимо как неврологам, так и радиологам. Постановка диагноза ЦАА при неспецифической клинической картине обязывает специалистов к владению диагностическими критериями. ЦАА-В является неотложной ситуацией, при которой своевременно назначенная иммунотерапия улучшает клинический исход. КПС служит маркером высокого церебрального геморрагического риска, и его обнаружение диктует повышенную настороженность в отношении применения антитромботических препаратов. Универсальные стратегии вторичной профилактики при ЦАА представлены антигипертензивной и гиполипидемической терапией.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Attems J, Lauda F, Jellinger KA. Unexpectedly low prevalence of intracerebral hemorrhages in sporadic cerebral amyloid angiopathy: an autopsy study. *J Neurol.* 2008;255:70–76.
2. Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain.* 2017;140(7):1829–1850.
3. Keable A, Fenna K, Yuen HM, Johnston DA, Smyth NR, Smith C. et al. Deposition of amyloid beta in the walls of human leptomen-ingeal arteries in relation to perivascular drainage pathways in cere-bral amyloid angiopathy. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1862:1037–464.
4. Greenberg SM, Rebeck GW, Vonsattel JP, Gomez-Isla T, Hyman BT. Apolipoprotein E epsilon 4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy. *Ann Neurol.* 1995;38:254–259. doi: 10.1002/ana.410380219
5. Knudsen K, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology*. 2001Feb;27;56(4):537–9. doi: 10.1212/wnl.56.4.537
6. Greenberg SM, Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria. *Stroke.* 2018;49(2):491–497.
7. Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В. Геморрагические проявления церебральной амилоидной ангиопатии — от патогенеза к клиническому значению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):4–11. Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Hemorrhagic manifestations of cerebral amyloid angiopathy: from pathogenesis to clinical significance. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2018;10(3):4–11.
8. Greenberg SM, Salman RA, Biessels GJ et al. Outcome markers for clinical trials in cerebral amyloid angiopathy. *Lancet Neurol.* 2014;13:419–28.
9. Corovic A, Kelly S, Markus HS. Cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation: A systematic review of clinical and imaging features and outcome. *Int J Stroke.* 2018Apr;13(3):257–267. doi: 10.1177/1747493017741569
10. Chung KK, Anderson NE, Hutchinson D, Synek B, Barber PA. Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: three case reports and a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011Jan;82(1):20–6. doi: 10.1136/jnnp.2009.204180
11. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013Aug;12(8):822–38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124–8.
12. Renard D, Tatu L, Collombier L, Wacongne A, Ayrignac X, Charif M, et al. Cerebral Amyloid Angiopathy and Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation: Comparison of Hemorrhagic and DWI MRI Features. *J Alzheimers Dis*. 2018;64(4):1113–1121. doi: 10.3233/JAD-180269
13. Auriel E, Charidimou A, Gurol ME, Ni J, Van Etten ES, Martinez-Ramirez S, et al. . Validation of Clinicoradiological Criteria for the Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy–Related Inflammation. *JAMA Neurol.* 2016 Feb;73(2):197–202. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4078
14. Kirshner HS, Bradshaw M. The Inflammatory Form of Cerebral Amyloid Angiopathy or BCerebral Amyloid Angiopathy–Related Inflammation (CAARI). *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015 Aug;15(8):54. doi: 10.1007/s11910-015-0572-y
15. Charidimou A, Martinez-Ramirez S, Shoamanesh A et al. Cerebral amyloid angiopathy with and without hemorrhage: evidence for different disease phenotypes. *Neurology.* 2015;84:1206–12.
16. JH, Yu JT, Tan L. The role of cholesterol metabolism in Alzheimer's disease. *SunMol Neurobiol.* 2015;51(3):947–65. doi: 10.1007/s12035-014-8749-y.
17. Pezzini A, Grassi M, Iacoviello L, et al. Multicenter Study on Cerebral Haemorrhage in Italy (MUCH-Italy) Investigators. Serum cholesterol levels, HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of intracerebral haemorrhage. The Multicenter Study on cerebral haemorrhage in Italy (MUCH-Italy). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87:924–9.10. 1136/jnnp-2015-312736
18. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, et al. Statin effects beyond lipid lowering — are they clinically relevant? *Eur Heart J*. 2003;24:225–48.
19. Chan DK, O'Rourke F, Shen Q, Mak JC, Hung WT. Meta-analysis of the cardiovascular benefits of intensive lipid lowering with statins. *Acta Neurol Scand*. 2011;124:188–195.
20. Hackam DG, Hegele RA.Cholesterol Lowering and Prevention of Stroke An Overview. *Stroke.* 2019;50:00–00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023167
21. Pezzini A, Del Zotto E, Volonghi I, et al. New insights into the pleiotropic effects of statins for stroke prevention. *Mini Rev Med Chem.* 2009;9:794–804.
22. Bifulco M, Malfitano AM. Regulation of platelet function by statins. *J Blood Disord.* 2014;1:1–2.
23. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan A III, Hennerici M, Sillesen H, et al; SPARCL Investigators. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology.* 2008;70(24 pt 2):2364–2370. doi: 10.1212/01. wnl.0000296277.63350.77

24. Romero JR, Preis SR, Beiser A, et al. Risk factors, stroke prevention treatments, and prevalence of cerebral microbleeds in the Framingham Heart Study. *Stroke.* 2014;45:1492–4. 10.1161/STROKEAHA.114.004130
25. Woo D, Deka R, Falcone GJ, et al. Apolipoprotein E, statins, and risk of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2013;44:3013–7.
26. Martí-Fàbregas J, Medrano-Martorell S, Merino E et al. Statins do not increase Markers of Cerebral Angiopathies in patients with Cardioembolic Stroke. *Sci Rep*. 2018Jan 24;8(1):1492. doi: 10.1038/s41598-018-20055-3.
27. Ziff OJ, Banerjee G, Ambler G, Werring DJ. Statins and the risk of intracerebral haemorrhage in patients with stroke: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019Jan;90(1):75–83. doi: 10.1136/jnnp-2018-318483
28. Phuah CL, Raffeld MR, Ayres AM, Viswanathan A, Greenberg SM, Biffi A, et al. Subacute decline in serum lipids precedes the occurrence of primary intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2016;86:2034–2041. doi: 10.1212/WNL.0000000000002716
29. Lin HW, Ho YF, Lin FJ. Statin use associated with lower risk of epilepsy after intracranial haemorrhage: A population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2018Sep;84(9):1970–1979. doi: 10.1111/bcp.13626. Epub 2018 Jun 15.
30. Endres M, Nolte CH, Scheitz JF.Statin Treatment in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2018 Jan;49(1):240–246. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019322
31. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713–1722. doi: 10.1056/ NEJMoa1615664
32. Charidimou A, Boulouis G, Xiong L. et al. Cortical superficial siderosis and first-ever cerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2017 Apr 25;88(17):1607–1614. doi: 10.1212/WNL.0000000000003866.
33. Charidimou A, Zonneveld HI, Shams S, Kantarci K, et al. APOE and cortical superficial siderosis in CAA: Meta-analysis and potential mechanisms. *Neurology.* 2019Jul;23;93(4):e358–e371. doi: 10.1212/WNL.0000000000007818.
34. Charidimou A, Linn J, Vernooij MW et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain.* 2015;138(Pt8):2126–39.
35. Linn J, Halpin A, Demaerel P et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010; 74:1346-50.
36. Khurram A, Kleinig T, Leyden J. Clinical associations and causes of convexity subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2014;45:1151–3.
37. Charidimou A, Peeters AP, Jager R et al. Cortical superficial siderosis and intracerebral hemorrhage risk in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2013;81:1666–73.
38. Charidimou A, Boulouis G, Xiong L, Pasi M, Roongpiboonsopit D, Ayres A, Schwab KM, Rosand J, Gurol ME, Viswanathan A, Greenberg SM. Cortical Superficial Siderosis Evolution. *Stroke.* 2019Apr;50(4):954–962. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023368
39. Wollenweber F, Opherk C, Zedde M, Catak C, Malik R, Duering M et al. Prognostic relevance of cortical superficial siderosis in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2019Feb;19;92(8):e792–e801. doi: 10.1212/WNL.0000000000006956
40. Al-Shahi Salman R, Dennis MS. Antiplatelet therapy may be continued after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2014;45:3149–50.
41. Falcone GJ, Rosand J. Aspirin should be discontinued after lobar intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2014;45:3151–2.
42. Biffi A, Halpin A, Towfighi A, Gilson A, Busl K, Rost N, Smith EE, Greenberg MS, Rosand J, Viswanathan A. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2010Aug;24;75(8):693–8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181eee40f
43. RESTART Collaboration. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. *Lancet.* 2019Jun;29;393(10191):2613–2623. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30840
44. RESTART Collaboration. Effects of antiplatelet therapy on stroke risk by brain imaging features of intracerebral haemorrhage and cerebral small vessel diseases: subgroup analyses of the RESTART randomised, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2019Jul;18(7):643–652. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30184-X
45. Wilson D, Ambler G et al. Cerebral microbleeds and stroke risk after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies. *Lancet Neurol.* 2019Jul;18(7):653–665. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30197-8
46. Janaway BM, Simpson JE, Hoggard N, et al, and the MRC Cognitive Function and Ageing Neuropathology Study. Brain haemosiderin in older people: pathological evidence for an ischaemic origin of magnetic resonance imaging (MRI) microbleeds. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2014;40:258–69.
47. Grutzendler J, Murikinati S, Hiner B, et al. Angiophagy prevents early embolus washout but recanalizes microvessels through embolus extravasation. *Sci Transl Med.* 2014;6:226ra31.
48. Ito AO, Shindo A, Ii Y, et al. Small cortical infarcts transformed to lobar cerebral microbleeds: A Case Series. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28:e30–32.
49. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol.* 2019Jul;18(7):684–696. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30079-1
50. Liu W, Liu R, Sun W, Peng Q, Zhang W, Xu E, et al. CASISP Study Group. Different impacts of blood pressure variability on the progression of cerebral microbleeds and white matter lesions. *Stroke.* 2012Nov;43(11):2916–22. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.658369
51. Association Between Blood Pressure Control and Risk of Recurrent Intracerebral Hemorrhage. Biffi A, Anderson CD, Battey TW, Ayres AM, Greenberg SM, Viswanathan A, Rosand J. *JAMA.* 2015Sep;1;314(9):904–12. doi: 10.1001/jama.2015.10082
52. Arima H, Tzourio C, Anderson C, Woodward M, Bousser MG, MacMahon S, et al. PROGRESS Collaborative Group. Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: the PROGRESS trial. *Stroke.* 2010Feb;41(2):394–6. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.563932

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА ПРИ МУЛЬТИСИСТЕМНОЙ АТРОФИИ

Топузова М.П., Алексеева Т.М., Жиряков А.Ф., Павлова Т.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Мультисистемная атрофия (МСА) — нейродегенеративное заболевание прогрессирующего характера с неблагоприятным прогнозом и неизвестной этиологией, которое относится к группе заболеваний «атипичный паркинсонизм». В настоящее время диагностика МСА представляет сложности и на современном этапе остается преимущественно клинической. Но несмотря на то, что эффективного лечения не разработано, своевременная диагностика и симптоматическая терапия способны улучшить качество жизни пациента. Представлено клиническое наблюдение пациента с МСА, особенностью которого было сочетание МСА с цереброваскулярной патологией, что значительно усложнило и отсрочило постановку диагноза.

К л ю ч е в ы е с л о в а: мультисистемная атрофия (МСА), паркинсонизм, атипичный паркинсонизм, нейродегенеративные заболевания, симптом «креста».

Для цитирования: Топузова М.П., Алексеева Т.М., Жиряков А.Ф., Павлова Т.А. Сложности дифференциального диагноза при мультисистемной атрофии. *Российский неврологический журнал*. 2019;24(6):39–46 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2019-24-6-39-46.

Для корреспонденции: Топузова Мария Петровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и психиатрии, старший научный сотрудник НИЛ цереброваскулярной патологии НИО неврологии и нейрореабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2.
E-mail: topuzova_mp@almazovcentre.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах:
Топузова М.П.., https://orcid.org/0000-0002-0175-3085
Алексеева Т.М., https://orcid.org/0000-0002-4441-1165
Жиряков А.Ф., https://orcid.org/0000-0002-8382-6523
Павлова Т.А., https://orcid.org/0000-0002-7180-1898

DIFFICULTIES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS IN MULTISYSTEM ATROPHY

Topuzova M.P., Alekseeva T.M., Zhiryakov A.F., Pavlova T.A.

Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

Multiple systemic atrophy.(MSA) is a progressive neurodegenerative disease with a poor prognosis and unknown etiology, which belongs to the "atypical parkinsonism" group of diseases. Currently, the diagnosis of MSA is difficult and at the present stage remains predominantly clinical. But, despite the fact that no effective treatment has been developed, timely diagnosis and symptomatic therapy can improve the patient's quality of life. The article presents a clinical observation of a patient with MSA, a feature of which was the combination of MSA with vascular pathology, which greatly complicated and delayed the diagnosis of MSA.

K e y w o r d s: multisystem atrophy (MSA), parkinsonism, atypical parkinsonism, neurodegenerative diseases, "cross" symptom.

For citation: Topuzova M.P., Alekseeva T.M., Zhiryakov A.F., Pavlova T.A. Difficulties of differential diagnosis in multisystem atrophy. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskiy Zhurnal)*. 2019;24(6):39–46 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2019-24-6-39-46.

For correspondence: Mariya P. Topuzova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neurology and Psychiatry, Senior Researcher of the Research Laboratory of Cerebrovascular Pathology of the Research Department of Neurology and Neurorehabilitation, V.A. Almazov Federal National Medical Research Centre, 197341, Akkuratova street 2, Saint-Petersburg, Russia.
E-mail: topuzova_mp@almazovcentre.ru
Information about authors:
Topuzova M.P., https://orcid.org/0000-0002-0175-3085
Alekseeva T.M., https://orcid.org/0000-0002-4441-1165
Zhiryakov A.F., https://orcid.org/0000-0002-8382-6523
Pavlova T.A., https://orcid.org/0000-0002-7180-1898

Received18.07.19
Accepted 08.10.19

Введение

Известно, что по нозологическому принципу синдром паркинсонизма подразделяют на 3 группы:

1) первичный (идиопатический) паркинсонизм: болезнь Паркинсона (БП), юношеский (ювенильный) аутосомно-рецессивный паркинсонизм;
2) вторичный (симптоматический) паркинсонизм (лекарственный, сосудистый, посттравматический, постэнцефалитический, токсический, постгипоксический и др.);
3) паркинсонизм при нейродегенеративныхи наследственных заболеваниях (паркинсонизм-плюс), или атипичный паркинсонизм (АП), включающий преимущественно спорадические формы — мультисистемная атрофия (МСА), прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальная дегенерация, деменция с тельцами Леви, болезнь Альцгеймера и др., а также наследственные формы: болезнь Гентингтона, гепатолентикулярная дегенерация, спиноцеребеллярные дегенерации, дистония-паркинсонизм и др.) [1].

При АП акинетико-ригидный синдром отличается по своим характеристикам от БП, имеет двустороннее относительно симметричное начало, отсутствие типичного тремора покоя, сопутствующие симптомы, не свойственные БП, слабовыраженный или отрицательный ответ на леводопотерапию, быстрое прогрессирование и др. [2].

МСА является редким нейродегенеративным спорадическим заболеванием с быстро прогрессирующим течением [3], характеризующимся любыми сочетаниями симптомов паркинсонизма, прогрессирующей вегетативной недостаточности, мозжечковых и пирамидных симптомов [1, 4]. При МСА в патологический процесс вовлекаются базальные ганглии, ядра ствола головного мозга, оливы, мозжечковая система, вегетативные нейроны ствола мозга, а также боковые рога спинного мозга и ядро Онуфа в крестцовом отделе спинного мозга [1, 5]. По имеющимся в литературе данным, один из вариантов МСА имеет связь с гомозиготной мутацией (M78V—V343A/M78V—V343A) и компунд-гетерозиготной мутацией (R337X/V343A) в гене COQ2, расположенном в области 4q21.22-q21.23, который кодирует основной фермент биосинтеза коэнзима Q10 — парагидроксибензоатполипренилтрансферазу [6].

Заболевание, как правило, развивается на 5–6-м десятилетии жизни,и никогда до 30 лет [7], является причиной лишь 10-12% случаев синдрома паркинсонизма.Частота встречаемости составляет 3–5 случаев на 100 тыс. населения, что примерно в 20 раз реже, чем БП [8, 9].

При МСА, в отличие от БП, кроме поражения черного вещества, страдают дофаминовые рецепторы скорлупы, в результате чего терапия дофаминергическими средствами малоэффективна или совсем не имеет эффекта. Учитывая, что страдают преимущественно дофаминовые рецепторы, МСА и некоторые другие нейродегенеративные заболевания (прогрессирующий надъядерный паралич,кортикобазальная дегенерация) можно назвать «постсинаптическим паркинсонизмом» в отличие от «пресинаптического паркинсонизма» при БП [5, 10].

Ранее при МСА выделяли 3 формы: «оливопонтоцеребеллярная атрофия» (ОПЦА), «стриатонигральная дегенерация» (СНД) и «синдром Шая–Дрейджера» [11]. На сегодняшний день принято говорить о двух вариантах МСА в зависимости от преобладания в клинической картине мозжечкового или акинетико-ригидного синдромов: ОПЦА, или мозжечковой МСА (МСА-М), и СНД, или паркинсонической МСА (МСА-П). Так как и при ОПЦА, и при СНД обязательно присутствуют признаки прогрессирующей вегетативной недостаточности (ПВН), в настоящее время форма Шая–Дрейджера утратила статус самостоятельной формы МСА [1, 5].

Первым и основным проявлением МСА, как правило, является паркинсонизм, который на развернутой стадии болезни встречается в 90% случаев. Причем этот синдром имеет ряд отличительных особенностей: двустороннее начало, быстрое прогрессирование, преобладание гипокинезии над ригидностью, отсутствие тремора покоя и неэффективность дофаминергических средств [1, 9]. Мозжечковые симптомы в большинстве случаев развиваются параллельно с синдромом паркинсонизма и проявляются статико-локомоторной атаксией, нарушением тандемной ходьбы, тремором (постуральным, интенционным), дисметрией, дисдиадохокинезом, дизартрией (скандированной речью), нистагмом. [9]. ПВН появляется достаточно рано, уже на первом году заболевания, и проявляется ортостатической гипотензией, снижением вариабельности сердечного ритма, мочеполовыми расстройствами (нарушением эрекции и эякуляции, аноргазмией, императивными позывами на мочеиспускание, периодическим недержанием мочи), а также ангидрозом, синдромами Горнера или Рейно [1, 5, 12]. Достаточно рано появляются нарушения ходьбы, которые связаны как с мозжечковой атаксией, так и с гипокинезией и постуральной неустойчивостью, что приводит уже в первые 2 года заболевания к частым падениям как вперед, так и назад. Кроме того, из-за ортостатической гипотензии в попытке скомпенсировать свое состояние пациент старается ходить с опущенной головой, тем самым формируя так называемую «позу конькобежца». Возможно развитие нарушений сна (сноговорение, непроизвольные движения во сне) [1, 5, 12, 13]. Пациенты становятся эмоционально лабильными, склонны к депрессиям. Нередко клиническими проявлениями МСА становятся нарушения глотания и речи, а также патологические стопные знаки и гиперрефлексия. Реже возникают парезы конечностей. Могут развиваться дистонические феномены (антероколлис, тортиколлис, фокальная дистония в конечностях, орофациальная дискинезия), которые от приема препаратов леводопы могут усиливаться. Одним из патогномоничных симптомов является стридор, который связан с парезом абдукторов голосовых связок, что нередко становится причиной асфиксии. Реже развивается миоклонус [9, 13].

Важным дополнительным методом диагностики МСА является магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, которая выявляет атрофические изменения мозжечка и моста. Возможно появление так называемого симптома «креста» или «клетки» в режимах Т2 и FLAIR на аксиальных срезах моста, что связано с появлением повышенного сигнала в виде продольной полосы от волокон шва и перпендикулярной полосы от волокон моста, где проходят средние мозжечковые ножки, подвергшиеся дегенерации. Кроме того, могут быть атрофические проявления в коре больших полушарий, а также компенсаторное расширение IV желудочка. Достаточно специфично для МСА обнаружение гипоинтенсивного сигнала от скорлупы в Т2-режиме, что связано с дегенеративнями изменениями в этой структуре [2, 3, 7, 14]. При проведении позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) может выявляться гипометаболизм в скорлупе, стволе мозга и мозжечке [15].

В клинической практике для постановки диагноза МСА применяются критерии S. Gilman и соавт. [16], состоящие из 5 частей (табл. 1):

1-я часть — вероятная МСА,

2-я часть — возможная МСА,

3-я часть — дополнительные признаки возможной МСА,

4-я часть — признаки, подтверждающие диагноз МСА, + признаки, не характерные для МСА,

5-я часть — достоверная МСА.

На сегодняшний день заболевание не имеет патогенетического лечения [5, 10, 18]. Примерно в 30% случаев удается получить слабый и быстроистощающийся ответ на препараты леводопы. Но надо также учитывать, что дофаминергические средства могут усугублять проявления ортостатической гипотензии у данной категории больных, а также усиливать дистонические проявления. Однако делать вывод о неэффективности препаратов леводопы рекомендовано только после приема суточной дозы 600–750 мг не менее 3 мес. Другие препараты, используемые при БП, также, как правило, не имеют эффекта [5, 10]. Тем не менее если пациент принимает препараты леводопы, то полная отмена, даже если они казались неэффективными, нежелательна, так как это может привести к общему ухудшению состояния больного [1, 17]. Единственным способом поддержать качество жизни, а также увеличить выживаемость является симптоматическое лечение, включающее коррекцию ПВН, нарушений глотания, аффективных расстройств и др. [18]. В среднем через 3–5 лет от начала заболевания пациенты все же оказываются прикованными к инвалидному креслу [19]. Быстрое прогрессирование заболевания приводит к летальному исходу уже на 5–9-м году заболевания [8, 9, 20]. Более доброкачественное течение имеет МСА-П по сравнению с МСА-М и вариантом, где на первый план выходит ПВН [21].

Ранняя диагностика и дифференциальная диагностика с другими нейродегенеративными заболеваниями очень важна из-за различного прогноза в отношении развития деменции, которая нехарактерна для МСА, в отличии от других заболеваний, относящихся к АП, прогноза сохранения самообслуживания, продолжительности жизни, а также из-за возможного выявления курабельных заболеваний.

Представляем собственное клиническое наблюдение.

В неврологическое отделение в марте 2019 г. поступил пациент В., 58 лет, с жалобами на уменьшение силы в правых конечностях, нарушение координации движений, дрожание в руках, нарушение почерка и походки, замедленность и невнятность речи, осиплость голоса, головокружение и чувство дурноты при переходе из горизонтального положения в вертикальное, сухость кожи. В настоящее время пенсионер, до пенсии работал токарем.

Считает себя больным с января 2018 г., когда впервые заметил затруднения при ходьбе из-за легкой слабости в правой стопе, а также изменение почерка. В мае 2018 г. присоединились замедленность речи, головокружение при вертикализации, шаткость при ходьбе. Обратился за медицинской помощью в поликлинику по месту жительства. Впервые были выявлены сахарный диабет 2-го типа и гипертоническая болезнь. Был выставлен диагноз: дисциркуляторная энцефалопатия, назначена пероральная гипотензивная терапия и сахароснижающая терапия, проведен курс нейропротективной терапии — без эффекта. В июне 2018 г. была выполнена магнитно-резонансная ангиография сосудов головного мозга, которая выявила признаки стеноза правой позвоночной артерии (ПА), снижение венозного оттока в левом поперечном, сигмовидном синусе и левой внутренней яремной вене. Получал лечение «сосудистыми» препаратами, без эффекта. Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) вен нижних конечностей выявила варикозное расширение вен нижних конечностей без гемодинамически значимых стенозов. Ввиду прогрессирования симптоматики и отсутствия эффекта от проводимой терапии был направлен на стационарное обследование и лечение. При повторной МРТ головного мозга в сентябре 2018 г. обнаружены проявления церебро-церебеллярных субатрофических изменений (рис. 1), выраженные субатрофические изменения структур варолиевого моста (рис. 2), викарное расширение наружных и внутренних ликворных пространств, лакунарные постинфарктные кистозно-глиозные изменения области базальных ядер слева (наружная капсула). Несмотря на выявленные изменения, был выставлен диагноз: болезнь Паркинсона, назначен прамипексол 3 мг в сутки, эффекта от которого отмечено не было. В октябре 2018 г. проведена спиральная компьютерная томография головного мозга, которая выявила признаки дисциркуляторных изменений в области структур задней черепной ямки, атеросклероз брахиоцефальных артерий без значимого стеноза просвета артерий, аномалию Киммерли справа. УЗДГ брахиоцефальных артерий (БЦА) выявила признаки атеросклероза (стеноз 20–25%), умеренно непрямолинейный ход обеих ПА, малый диаметр правой ПА, асимметрию кровотока

Таблица 1

Критерии диагностики МСА (Gilman S. и соавт.., 2008, [16])

Часть	Описание
Вероятная МСА (часть 1)	*Спорадическое, прогрессирующее заболевание с возрастом дебюта старше 30 лет, характеризующееся следующими проявлениями*: - *вегетативная дисфункция*, проявляющаяся: а) недержанием мочи (неспособность контролировать выделение мочи из мочевого пузыря, с эректильной дисфункцией у мужчин) или б) ортостатическим снижением АД в течение 3 мин после вставания как минимум на 30 мм рт. ст. для САД или на 15 мм рт. ст. для ДАД и - *слабо чувствительный к леводопе паркинсонизм* (брадикинезия с ригидностью, тремором или постуральной неустойчивостью) или - *мозжечковый синдром* (атаксия при ходьбе с мозжечковой дизартрией, атаксия конечностей или мозжечковые глазодвигательные нарушения)
Возможная МСА (часть 2)	*Спорадическое, прогрессирующее заболевание с возрастом дебюта старше 30 лет, характеризующееся следующими проявлениями*: - *паркинсонизм* (брадикинезия с ригидностью, тремором или постуральной неустойчивостью) или - *мозжечковый синдром* (атаксия при ходьбе с мозжечковой дизартрией, атаксия конечностей или мозжечковые глазодвигательные нарушения) и - *по крайней мере, один признак вегетативной дисфункции, который нельзя объяснить другими причинами* (императивные позывы на мочеиспускание, учащенное мочеиспускание или неполное опорожнение мочевого пузыря, эректильная дисфункция у мужчин или значительная ортостатическая гипотензия, которая не соответствует уровню, требуемому для критериев вероятной МСА) и - *по крайней мере, один дополнительный признак, указанный в части 3*
Дополнительные признаки возможной МСА (часть 3)	*Паркинсоническая или мозжечковая форма*: - положительный рефлекс Бабинского с гиперрефлексией - стридор *Паркинсоническая форма*: - быстропрогрессирующий паркинсонизм - плохой ответ на леводопу - постуральная неустойчивость, появившаяся в течение 3 лет от начала двигательных симптомов заболевания - атаксия ходьбы, мозжечковая дизартрия, атаксия конечностей или мозжечковые глазодвигательные нарушения - дисфагия, появившаяся в течение 5 лет после начала двигательных симптомов заболевания - атрофия скорлупы, средних ножек мозжечка, моста или мозжечка на МРТ - гипометаболизм в скорлупе, стволе или мозжечке при проведении ПЭТ с флюородеоксиглюкозой *Мозжечковая форма*: - паркинсонизм (брадикинезия или ригидность) - атрофия скорлупы, средних ножек мозжечка или моста на МРТ - гипометаболизм в скорлупе при проведении ПЭТ с флюородеоксиглюкозой - пресинаптическаянигростриальнаядопаминергическаяденервация при ОФЭКТ и ПЭТ
Признаки, подтверждающие диагноз МСА+ Признаки, нехарактерные для МСА (часть 4)	*Признаки, подтверждающие диагноз МСА* - орофациальная дистония - диспропорциональный антероколлис - камптокормия (выраженный наклон туловища вперед) и/или синдром Пизанской башни (выраженный наклон туловища вбок) - контрактуры кистей рук или стоп - дыхательные нарушения - выраженная дисфония - выраженная дизартрия - недавно появившийся или усилившийся храп - холодные ладони и стопы - патологический смех или плач - толчкообразный, миоклонический постуральный/кинетический тремор *Признаки, нехарактерные для МСА* - классический тремор покоя по типу скатывания пилюль - клинически значимая невропатия - не индуцированные лекарствами галлюцинации - начало заболевания после 75 лет - наследственный анамнез атаксии или паркинсонизма - деменция - очаги поражения белого вещества, характерные для рассеянного склероза
Достоверная МСА	*Признаки, характерные для вероятной или возможной МСА,* и *Многочисленные глиальные цитоплазматические (реже ядерные) включения* (Papp–Lantosinclusions) в клетках олигодендроглии, содержащие альфа-синуклеин (синуклеинопатия), обнаруженные при патоморфологическом исследовании

Примечание: АД — артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ПЭТ — позитронная эмиссионная томография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография.

Table 1

Criteria for possible MSA (Gilman S. et al., 2008 [16])

Part	Description
Probable MSA (part I)	*A sporadic, progressive, adult (> 30 y) — on set disease characterized by* - *vegetative dysfunction, manifested by:* a) autonomic failure involving urinary incontinence (inability to control the release of urine from the bladder, with erectile dysfunction in males) or b) an orthostatic decrease of blood pressure within 3 min of standing by at least 30 mmHg systolic or 15 mmHg diastolic and - *poorly levodopa-responsive parkinsonism* (bradykinesia with rigidity, tremor, or postural instability) or - *a cerebellar syndrome* (gait ataxia with cerebellar dysarthria, limb ataxia, or cerebellar oculomotor dysfunction)
Possible MSA (part II)	*A sporadic, progressive, adult (> 30 y) — on set disease characterized by*: - *parkinsonism* (bradykinesia with rigidity, tremor, or postural instability) or - *a cerebellar syndrome* (gait ataxia with cerebellar dysarthria, limb ataxia, or cerebellar oculomotor dysfunction) and - at least one feature suggesting autonomic dysfunction (otherwise unexplained urinary urgency, frequency or incomplete bladder emptying, erectile dysfunction in males, or significant orthostatic blood pressure decline that does not meet the level required in probable MSA) and - *at least one of the additional features shown in part III*
Additional features of possible MSA (part III)	*Possible MSA-P or MSA-C*: - Babinski sign with hyperreflexia - stridor *Possible MSA-P* - rapidly progressive parkinsonism - poor response to levodopa - postural instability within 3 y of motor onset - gait ataxia, cerebellar dysarthria, limb ataxia, or cerebellar oculomotor dysfunction - dysphagia within 5 y of motor onset - atrophy on MRI of putamen, middle cerebellar peduncle, pons, or cerebellum - hypometabolism on FDG-PET in putamen, brainstem, or cerebellum *Possible MSA-C* - parkinsonism (bradykinesia and rigidity) - atrophy on MRI of putamen, middle cerebellar peduncle, or pons - hypometabolism on FDG-PET in putamen - presynaptic nigrostriatal dopaminergic denervation on SPECT or PET
Features supporting (red flags) and not supporting a diagnosis of MSA (part IV)	*Supporting features* - orofacial dystonia - disproportionate antecollis - camptocormia (severe anterior flexion of the spine) and/or Pisa syndrome (severe lateral flexion of the spine) - contractures of hands or feet - inspiratory sighs - severe dysphonia - severe dysarthria - new or increased snoring - cold hands and feet - pathologic laughter or crying - jerky, myoclonic postural/action tremor *Nonsupporting features* - classic pill-rolling rest tremor - clinically significant neuropathy - hallucinations not induced by drugs - onset after age 75 y - family history of ataxia or parkinsonism - dementia (on DSM-IV) - white matter lesions suggesting multiple sclerosis
Diagnosed MSA	- *Characteristic features of probable or possible MSA and* - *Numerous glial cytoplasmic (less commonly — nuclear) inclusions* (Papp–Lantos inclusions) in oligodendroglia cells, containing alpha-synuclein (synucleinopathy), found in pathomorphological research

Note: BP — blood pressure; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure; PET — positron emission tomography; SPECT — single-photon emission computed tomography; MRI — magnetic resonance imaging.

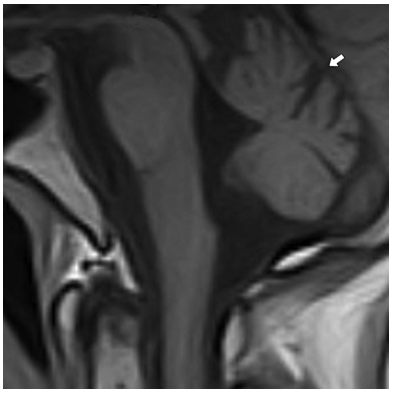

Рис. 1. МРТ головного мозга (сентябрь 2018 г.). Атрофические изменения мозжечка (указано стрелкой)
Fig. 1. MRI of the brain (September 2018). Atrophic changes in the cerebellum (indicated by arrowed lines)

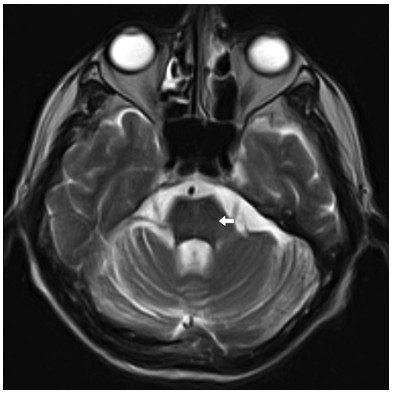

Рис. 2. МРТ головного мозга (сентябрь 2018 г.). Субатрофические изменения структур варолиева моста. Симптом «креста»(указано стрелкой)
Fig. 2. MRI of the brain (September 2018). Subatrophic structural changes of pons varolii. Symptom of the «cross» (indicated by arrowed lines)

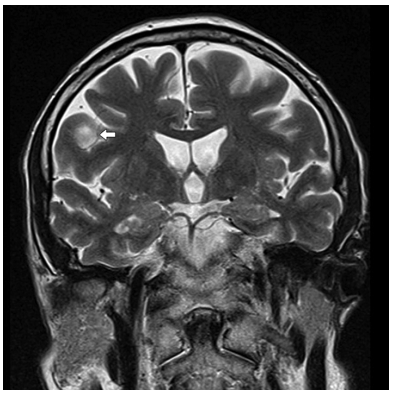

Рис. 3. МРТ головного мозга (март 2019 г.). Участок глиоза неправильной формы, размерами 13×7×6 мм в левой теменной доле кортикально-субкортикально (более вероятно, постишемического характера) (указано стрелкой)
Fig. 3. MRI of the brain (March 2019). Irregularly shaped gliosis site, 13×7×6 mm in the left parietal lobe cortical-subcortical (most likely of post-ischemic origin) (indicated by arrowed lines)

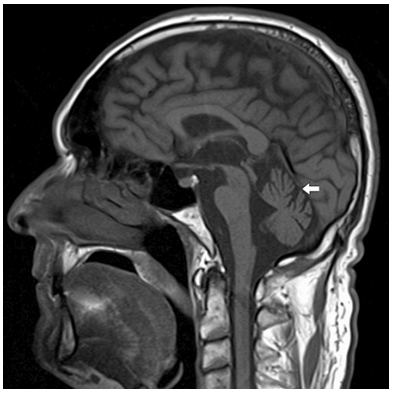

Рис. 4. МРТ головного мозга (март 2019 г.). Атрофия мозжечка (указано стрелкой)
Fig. 4. MRI of the brain (March 2019). Cerebellar atrophy (indicated by arrowed line)

Рис. 5. МРТ головного мозга (март 2019 г.). Симптом «креста» (указано стрелкой)
Fig. 5. MRI of the brain (March 2019). Symptom of the «cross» (indicated by arrowed line)

в 4-м сегменте ПА (D>S), снижение скоростных показателей кровотока в обеих задних мозговых артериях и в 4-м сегменте правой ПА, а также косвенные признаки повышенного внутричерепного давления, умеренно расширенный диаметр правой внутренней яремной вены (косвенные признаки затрудненного венозного оттока). С конца октября по декабрь 2018 г. состояние пациента постепенно ухудшалось, появились нарушение координации движений и дрожание в руках, невнятность речи, осиплость голоса, прогрессировала шаткость при ходьбе. В декабре 2018 г. был повторно госпитализирован в неврологической отделение больницы по месту жительства, диагноз БП был поставлен под сомнение. Для уточнения диагноза был направлен в наш центр.

Неврологический статус при поступлении. Сознание ясное, ориентирован правильно. Менингеальных знаков нет. Обоняние не нарушено. Зрачки D=S. Реакция зрачков на свет (прямая и содружественная) сохранены с обеих сторон. Поля зрения не нарушены. Глазные щели D=S. Движения глазных яблок не ограничены, брадикинезия взора. Конвергенция отсутствовала с обеих сторон. Чувствительность на лице сохранена. Сглаженность правой носогубной складки, гипомимия, редкое моргание. Глоточный рефлекс сохранен. Глотание не нарушено. Умеренная дисфонияи дизартрия. Девиации языка, гипотрофии, подергиваний не выявлено. Положительный хоботковый рефлекс. Общая брадикинезия. Мышечный тонус в конечностях изменен по смешанному типу, с преобладанием пирамидного компонента справа. Мышечная сила в верхних конечностях сохранена, в нижних — снижена справа в дистальных отделахдо 4,5 балла. Глубокие рефлексы на руках и ногахоживлены, с расширением рефлексогенных зон, D≥S, клонусы стоп с 2 сторон. С обеих сторон патологические знаки: симптом Россолимо–Вендеровича, Бабинского, симптом Россолимо справа. Чувствительность (поверхностная, глубокая) не нарушена. В руках постуральный тремор, несколько более выраженный в правой руке. Дисдиадохокинез с двух сторон, больше справа. Дисметрия с обеих сторон. Координаторные пробы выполнял с интенцией с обеих сторон как верхними, так и нижними конечностями. Выявлена асинергия по Бабинскому. В пробе Ромберга неустойчив. При проведении пробы Тевенара отмечалась пропульсия 2 шага, латеро-

пульсия — 4 шага, ретропульсия — более 5 шагов. Походка нарушена по смешанному типу: атактико-гемипаретическая. При ходьбе наблюдался небольшой наклон туловища вперед, ахейрокинез. Нарушений функции тазовых органов не было.

В рутинных лабораторных исследованиях и на ЭКГ патологических изменений выявлено не было. При суточном мониторировании (СМ) ЭКГ и АД наблюдали синусовый ритм с частотой от 60 до 124 (в среднем 82) уд/мин. При физической нагрузке и учащении ЧСС регистрировались эпизоды косовосходящей депрессии *ST*, четко связанные с увеличением ЧСС, не сопровождающиеся болями в области сердца. Динамика АД была характерна для стабильной систоло-диастолической артериальной гипертензии в ночные часы. МРТ головного мозга выявила кортикальные, субкортикальные, а также паравентрикулярные очаги глиоза с нечеткими контурами, диаметром 2–3 мм. В левой теменной доле кортикально-субкортикально — участок глиоза неправильной формы, размерами 13×7×6 мм — более вероятно, постишемического характера (рис. 3). Обнаружены признаки атрофических изменений полушарий мозжечка (рис. 4) и средних мозжечковых ножек (рис. 5).

Консультация кардиолога: убедительных данных в пользу ишемии нет, изменения, выявленные по СМ ЭКГ, являются тахизависимыми, не сопровождаются клинической картиной стенокардии, обусловлены вегетативной недостаточностью. Консультация офтальмолога: OU гиперметропия слабой степени. Гипертоническая ангиопатия сетчатки.

Пациент обследован медицинским психологом, который отметил расстройства нейродинамики с инертностью аттенитивно-мнестических процессови когнитивным снижением по общеорганическому типу. МоСА тест: 17 баллов. Зрительно-конструктивные исполнительные навыки с легким снижением. По заключению логопеда имеется дизартрия в сочетании с дисфонией средней степени выраженности.

Проводили терапию цитофлавином 10 мл, разведенным в 200 мл физиологического раствора 1 раз в день № 10; ацекардолом (ацетилсалициловая кислота) 100 мг утром; аторвастатином-К 10 мг по 1 таблетке вечером; форметином (метформин) 1000 мг по 1 таблетке 2 раза в день; бисопрололом 1,25 мг 1 раз в день; прамипексолом 1 мг 3 раза в день (было рекомендовано постепенное снижение дозы по 0,25 мг 1 раз в 10–12 дней под контролем невролога в поликлинике с постепенным переходом на леводопа + карбидопа 250 мг + 25 мг по 0,25 таблетки 2 раза в день). Также проводили лечебную физкультуру. На фоне лечения было отмечено улучшение общего состояния пациента, однако положительной динамики в неврологическом статусе получено не было.

Обсуждение

Исходя из того что в клинической картине заболевания имело место сочетание паркинсонизма, мозжечковых, пирамидных нарушений и вегетативных расстройств, а также нейровизуализационных признаков выраженных атрофических изменений структур варолиева моста с викарным расширением наружных и внутренних ликворных пространств, признаков атрофических изменений коры больших полушарий и полушарий мозжечка, средних мозжечковых ножек, а также отсутствовал эффект от противопаркинсонических препаратов, наиболее вероятным представлялся диагноз МСА.

Учитывая наличие выраженных сосудистых изменений на МРТ головного мозга, в том числе очагов в стратегически важной области (базальных ганглиях) диагноз болезни Паркинсона сразу был исключен. Проводился дифференциальный диагноз с сосудистым паркинсонизмом. При всей общей схожести клинических проявлений известно, что для сосудистого паркинсонизма характерно вовлечение преимущественно ног («паркинсонизм нижней половины тела»), что проявляется более выраженными нарушениями ходьбы по типу «магнитной походки», апраксии ходьбы или лобной дисбазии, когнитивным снижением, нарушением мочеиспускания и наличием причинно-следственной связи перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения и остро или подостро развившегося паркинсонизма со стабилизацией в последующем или эпизодами нарастания и регресса [1, 22, 23], чего не было у представленного нами пациента. Наличие глиозных мелких очагов в области базальных ганглиев в наблюдаемом нами случае не исключает МСА, так как известно, что при АП нередко выявляются лакунарные очаги в данной области, которые могут являться следствием артериальной гипертензии, связанной в том числе и с дегенерацией стволовых структур [2]. К тому же выраженные церебро-церебеллярные атрофические изменения и быстрая прогрессия заболевания говорили в поддержку диагноза МСА.

Таким образом, на основании клинической картины заболевания, анамнеза и данных дополнительных методов исследования был выставлен диагноз: МСА, смешанная форма (гипокинетический синдром, мозжечковый синдром, синдром вегетативной недостаточности). Атеросклероз БЦА без гемодинамически значимых стенозов. Дисциркуляторная энцефалопатия 2-й стадии. Опираясь на критерии S. Gilman и соавт. (2008), диагноз соответствует возможной МСА.

Несмотря на типичные клинические проявления, данные нейровизуализации, диагноз МСА был выставлен более чем через год от начала заболевания. Необходимо учитывать, что нередко подобные больные имеют сердечно-сосудистые заболевания, сопутствующую сосудистую патологию, что может маскировать начальные проявления нейродегенеративного заболевания. Следовательно, очень важно у пациентов с выраженным сосудистым поражением головного мозга при развитии синдрома паркинсонизма в сочетании с мозжечковой и вегетативной недостаточностью не останавливаться на диагнозе дисциркуляторной энцефалопатии, а провести диагностический поиск в направлении АП, в частности МСА.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Левин О.С., Федорова Н.В. ред. Болезнь Паркинсона. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2012. 352 с. [Levin O.S., Fedorova N.V., eds. Parkinson's disease [Bolezn' Parkinsona]. 2rd ed..M.: MEDpress-inform; 2012. 352 p. (in Russian)].
2. Левин О.С. Атипичный паркинсонизм: клинические и нейровизуализационные аспекты дифференциальной диагностики. *Альманах клинической медицины*. 2001;4:73–7. [Levin O.S. Atypical parkinsonism: clinical and neuroimaging aspects of differential diagnosis. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2001;4:73–7. (in Russian)].
3. Ершова М.В., Ахмадуллина Д.Р., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Современные представления о мультисистемной атрофии. *Актуальные вопросы неврологии.* 2018;(4):3–13. [Ershova M.V., Akhmadullina D.R., Fedotova E. Yu., Illarioshkin S.N. Modern submission about multiple system atrophy. *Aktual'nyevoprosynevrologii.* 2018;4:3–13. (in Russian)].
4. Quinn N. A short clinical history of multiple system atrophy. *Clin Auton Res*. 2015Feb;25(1):3–7. doi: 10.1007/s10286-014-0265-7.
5. Ёлкин М.Н. Множественная системная атрофия. *Неврологический журнал*. 1997;2(6):46–51. [Elkin M.N. Multiple systemic atrophy. *Nevrologicheskiy zhurnal.* 1997;2(6):46–51. (in Russian)].
6. Mitsui J., Matsukawa T., Ishiura H., Fukuda Y., Ichikawa Y., Date H. et all. (Multiple-System Atrophy Research Collaboration). Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N Engl J Med.* 2013Jul;18;369(3):233–244. doi: 10.1056/NEJMoa1212115
7. Quinn N.P. How to diagnose Multiple System Atrophy. *Movement Disorders*. 2005;20(12);5–10.
8. Dickson D.W., Lin W., Liu W.K., Yen S.H. Multiple system atrophy: a sporadic synucleinopathy. *Brain Pathol.* 1999Oct;9(4):721–32.
9. Wenning G..K., Tison F., Ben Shlomo Y., Daniel S.E., Quinn N.P. Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. *MovDisord*. 1997Mar;12(2):133–47. doi: 10.1002/mds.870120203
10. Яхно Н.Н., ред. Болезни нервной системы: Руководство для врачей. 4-е изд. М.: Медицина; 2005;2:512. [Yakhno N.N., eds. Diseases of the nervous system: a guide for doctors. [Bolezni nervnoy sistemy: Rukovodstvo dlya vrachey]. 4d ed. M.: Meditsina; 2005;2:512. (in Russian)].
11. Quinn N., Marsden C.D., Fahn S. et all. Multiple system atrophy. *Movement Disorders*. 1994;3:262–82.
12. Colosimo C., Morgante L., Antonini A., Barone P., Avarello T.P., Bottacchi E. et al. (PRIAMO STUDY GROUP). Non-motor symptoms in atypical and secondary parkinsonism: the PRIAMO study. *J Neurol.* 2010;257(1):5–14. doi: 10.1007/s00415-009-5255-7
13. Gilman S. Parkinsonian syndromes. *Clin Geriatr Med*. 2006 Nov;22(4):827–42. doi:10.1016/j.cger.2006.06.007
14. Konagaya M., Konagaya Y., Iida M. Clinical and magnetic resonance imaging study of extrapyramidal symptoms in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994 Dec;57(12):1528–31. doi:10.1136/jnnp.57.12.1528
15. Brooks D.J., Seppi K. (Neuroimaging Working Group on MSA). Proposed neuroimaging criteria for the diagnosis of multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2009 May 15;24(7):949–64. doi: 10.1002/mds.22413
16. Gilman S., Wenning G.K., Low P.A., Brooks D.J., Mathias C.J., Trojanowski J.Q. et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology.* 2008Aug;26;71(9):670–76. doi: 10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15
17. Левин О.С., Докадина Л.В. Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2005;(5):41–9. [Levin O.S., Dokadina L.V. Epidemiology of parkinsonism and Parkinson's disease. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2005;(5):41–9. (in Russian)].
18. Кичерова О.А., Рейхтер Л.И. Современные представления о мультисистемной атрофии (обзор литературы). *Медицинское образование Урала*. 2018;(3):154–57. [Kicherova O.A., Reykhter L.I. Modern ideas about multiple system atrophy (literature review). *MeditsinskoeobrazovanieUrala.* 2018;3:154–57. (in Russian)].
19. Wenning G.K., Ben Shlomo Y., Magalhães M., Daniel S.E., Quinn N.P. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. Ananalysis of 100 cases. *C Brain.* 1994:835–45. doi: 10.1093/brain/117.4.835
20. Schrag A., Wenning G.K., Quinn N., Ben-Shlomo Y. Survival in multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2008;23(2):294–6. doi: 10.1002/mds.21839
21. Petrovic I.N., Ling H., Asi Y., Ahmed Z., Kukkle P.L., Hazrati LN. et al. Multiple system atrophy-parkinsonism with slow progression and prolonged survival: a diagnostic catch. *Mov Disord.* 2012):1186–90. doi: 10.1002/mds.25115
22. Winikates J., Jankovic J. Clinical correlates of vascular parkinsonism. *ArchNeurol*. 1999 Jan;56(1):98–102.
23. Kalra S., Grosset D.G,.,Benamer H.T. Differentiating vascular parkinsonism from idiopathic Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord.* 2010;25(2):149–56. doi: 10.1002/mds.22937

Определение авторства

Авторы: Топузова М.П., Алексеева Т.М., Жиряков А.Ф., Павлова Т.А

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Топузова М.П., Алексеева Т.М.

Сбор и обработка материала — Топузова М.П., Жиряков А.Ф.

Написание текста — Топузова М.П., Жиряков А.Ф.

Редактирование — Алексеева Т.М., Павлова Т.А.

ИЗ ИСТОРИИ НЕВРОЛОГИИ

© ЯХНО Н.Н., 2019

К 150-ЛЕТИЮ КЛИНИКИ НЕРВНЫХ И ДУШЕВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ МОСКОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Н.Н. Яхно

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

В статье представлен краткий очерк_об истории первой в России клиники нервных болезней Московского университета, организованной в 1969 г. в Московской Ново-Екатерининской больнице, и ее руководителях — А.Я. Кожевникове, Г.И. Россолимо, А.А. Корнилове, Л.О. Даркшевиче, И.Ю. Тарасевиче.

Ключевые слова: клиника нервных болезней Московского университета, Ново-Екатерининская больница.

Для цитирования: Яхно Н.Н. К 150-летию клиники нервных болезней Московского университета. *Российский неврологический журнал*. 2019;24(6):47–50 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2019-24-6-47-50.
Для корреспонденции: Яхно Николай Николаевич, профессор, академик РАН, заведующий научно-исследовательским отделом неврологии технопарка биомедицины, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии института клинической медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. 119021, Москва, ул. Россолимо, 11. Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова. E-mail: yahno@1msmu.ru
Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

150TH ANNIVERSARY OF THE CLINIC OF NERVOUS AND MENTAL DISEASES OF MOSCOW UNIVERSITY

Yakhno N.N.

First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The article provides a brief outline on the history of the first clinic of the nervous system diseases in Russia that was organized in 1969 in Moscow New Catherine hospital, and also presents information about its leaders — A.Ya. Kozhevnikov, G.I. Rossolimo, A.A. Kornilov, L.O. Darkshevitch, I.Yu. Tarasevitch.

Keywords: clinic of the nervous system diseases.

For citation: Yakhno N.N. 150th anniversary of the clinic of nervous and mental diseases of Moscow University. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskiy Zhurnal)*. 2019;24(6):47–50 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2019-24-6-47-50.
For correspondence: Yakhno N.N. E-mail: yahno@1msmu.ru
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

В отечественной литературе достаточно подробно описана и проанализирована история Московской неврологической школы в XIX и XX столетиях. В этой статье в краткой форме представлены сведения о первой в России специализированной неврологической клинике и ее руководителях.

В 1869 г. начала работать клиника нервных и душевных болезней Императорского Московского университета. По времени это было связано с возвращением Алексея Яковлевича Кожевникова из трехгодичной зарубежной командировки, куда он был послан руководством медицинского факультета, где должен был заниматься «учением о нервных болезнях и психиатрии» [1] (рис. 1).

Ранее в 1866 г. министром народного просвещения было разрешено открыть в Московском университете наряду с другими клиниками клинику нервных и душевных болезней, но в то время медицинский факультет не располагал подготовленными

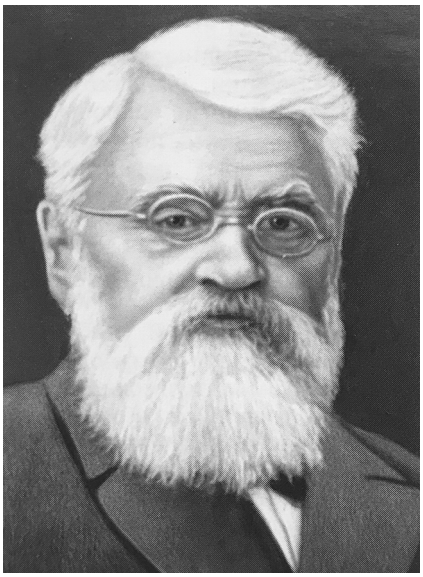

Рис. 1. Алексей Яковлевич Кожевников (1936–1902)
Fig. 1. Alexey Yakovlevitch Kojevnikov (1836–1902)

специалистами. С этой целью был послан в 1866 г. в командировку в Европу А.Я. Кожевников, защитивший годом ранее диссертацию на степень доктора медицины «Болезнь, описанная Дюшеном под именем “Ataxie locomotorice Progressive”». Еще до его возвращения в Россию он получил должность приват-доцента по курсу нервных и душевных болезней при кафедре специальной патологии и терапии. В Ново-Екатерининской больнице (рис. 2) было выделено 19 кроватей для организации неврологического отделения, которое и возглавил А.Я. Кожевников. В декабре того же года ученому совету медицинского факультета он представил программу курса нервных и душевных болезней, и так началось систематическое преподавание этих дисциплин в Московском университете, хотя отдельные разделы по нервным болезням в Московском университете преподавались и ранее на терапевтических кафедрах [1–3].

В 1870 г. в Старо-Екатерининской больнице было организовано неврологическое отделение, в котором А.Я. Кожевников был консультантом, а руководили отделением его ученики Д.П. Скалозубов и В.К. Рот. С 1870 по 1884 г. А.Я. Кожевников занимал должность заведующего кафедрой специальной патологии и терапии, а в 1884 г. возглавил вновь созданную кафедру нервных и душевных болезней. Много сил отдал А.Я. Кожевников участию в проектировании, строительстве и организации работы психиатрической клиники, открытой в 1887 г., и клиники нервных болезней, начавшей работать в 1890 г. В том же 1890 г. было организовано Московское общество невропатологов и психиатров.

Таким образом, основная, наиболее продуктивная часть жизни и профессиональной деятельности А.Я. Кожевникова прошла в весьма непростых условиях. Вероятно поэтому за 20 лет от организации неврологического отделения в Ново-Екатерининской больнице до постройки новой клиники нервных болезней на Девичьем поле им было опубликовано всего 3 журнальные статьи и учебник (первый в России) «Нервные болезни и психиатрия» (1883 г.). Но эти статьи включали такие фундаментальные вопросы, как описание сенсорной афазии, сделанное одновременно с К. Вернике (1874 г.), клинико-патологическое исследование бокового амиотрофического склероза (1885 г.), в котором А.Я. Кожевников впервые описал поражение пирамидного тракта в полушариях головного мозга; анализ ядерной офтальмоплегии (1887 г.).

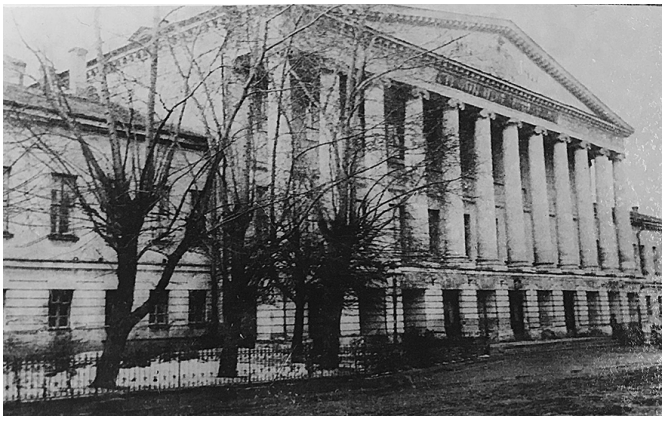

Рис. 2. Ново-Екатерининская больница
Fig. 2. Novo-Ekaterininskaya hospital

В клинике Ново-Екатерининской больницы учились и работали его ученики, позднее возглавившие эту и другие кафедры и клиники, — В.К. Рот, В.А. Муратов, Г.И. Россолимо, Л.О. Даркшевич, Л.С. Минор, А.А. Корнилов.

После открытия клиники нервных болезней на Девичьем поле неврологическим отделением в Ново-Екатерининской больнице стал руководить ученик А.Я. Кожевникова Григорий Иванович Россолимо (рис. 3). Еще обучаясь в ординатуре, в 1887 г. он защитил диссертацию на степень доктора медицины «Экспериментальное исследование по вопросу о путях, производящих чувствительность и движения в спинном мозге». С 1888 г. в должности приват-доцента преподавал курс пропедевтики нервных болезней, а с 1908 г. читал параллельный курс нервных болезней. Отделение нервных болезней в Ново-Екатерининской больнице стало по существу клинической базой второй неврологической кафедры медицинского факультета Московского университета.

В 1911 г. Г.И. Россолимо вместе с 130 профессорами и преподавателями Университета покинули его в знак протеста против решений министра просвещения Л.А. Кассо, нарушивших университетские традиции и свободы [4]. Вернулся в университет он в 1917 г., заняв должность заведующего кафедрой и директора клиники нервных болезней на Девичьем поле после ушедшего из жизни его предшественника профессора В.А. Муратова. После ухода из университета Г.И. Россолимо на свои средства учредил Институт детской неврологии и психологии. Он вместе с А.Я. Кожевниковым и его учениками принимал самое активное участие в организации Московского общества невропатологов и психиатров (1890 г.), создании «Журнала невропатологии и психиатрии» (1900 г.).

Научные работы Г.И. Россолимо, основная часть которых была сделана им до прихода в клинику на Девичьем поле, практически в равной мере посвящены неврологии и клинической психологии. Его работы касались нейроморфологии, семиотики неврологических расстройств (рефлекс Россолимо — 1902 г.), им описан ряд ранее неизвестных заболеваний — рецидивирующий паралич лицевых нервов (синдром Россолимо–Мелькерсона–Розенталя) (1900 г.)., дистрофическая миотония (1901 г.), предложены и сконструированы приборы для объективации неврологических нарушений («клонограф», «адиодохокимограф» и другие). Г.И. Россолимо впервые предложил методы количественного психологического тестирования («психологические профили»), использовавшиеся в клинической практике и при профессиональном отборе. Большую часть научного творчества Г.И. Россолимо составляют ра-

Рис. 3. Григорий Иванович Россолимо (1860–1926)
Fig. 3. Grigoriy Ivanovitch Rossolimo (1860–1926)

боты по детской психоневрологии, педагогике, педологии.

После ухода Г.И. Россолимо из университета в 1911 г. его место в Ново-Екатерининской больнице занял Александр Александрович Корнилов (рис. 4). Он был назначен сверхштатным экстраординарным профессором Московского университета по кафедре систематического и клинического учения о нервных и душевных болезнях и заведующим неврологическим отделением [1, 3, 4]. Наряду с другими работами А.А. Корниловым была опубликована монография «Мышечные похудания при страданиях суставов, костей и прилегающих частей» (1895 г.), представленная для получения степени доктора медицины, практическое руководство «План исследования нервной системы» (1893 г.). В 1917 г. А.А. Корнилов, как и другие профессора Московского университета, получившие должности после протестного ухода их предшественников в 1911 г., был уволен. Позднее он переехал в Самару, где организовал кафедру нервных и душевных болезней Самарского университета, которой он заведовал до своей смерти в 1926 г.

После увольнения из Московского университета А.А. Корнилова заведовать неврологическим отделением и вести параллельный курс нервных болезней в должности профессора Московского университета стал Ливерий Осипович Даркшевич (рис. 5).

Л.О. Даркшевич в 1882 г. закончил Московский университет и вскоре уехал за границу, где в течение почти 5 лет работал в разных европейских клиниках и лабораториях. После возвращения в Россию в 1888 г. защитил диссертацию на степень доктора медицины «О проводнике световых раздражителей с сетчатой оболочки глаза на глазодвигательный нерв». Уже будучи доктором медицины, по приглашению А.Я. Кожевникова обучался у него в ординатуре. Л.О. Даркшевич по рекомендации В.М. Бехтерева и А.Я. Кожевникова был приглашен руководить кафедрой и клиникой Казанского университета (1892–2017 гг.), став одним из основателей Казанской неврологической школы. Среди многих других фундаментальных работ ему принадлежит первое в России многотомное руководство по нервным болезням [1, 3–5].

Одновременно с руководством клиникой в Ново-Екатерининской больнице Л.О. Даркшевич был директором Московского клинического института для усовершенствования врачей, располагавшегося в Старо-Екатерининской больнице. Он также был ректором Государственной высшей медицинской школы на базе Лефортовского госпиталя.

Л.О. Даркшевича после его смерти сменил Иван Юльевич Тарасевич (рис. 6) [2–4]. После окончания Московского университета в 1888 г. учился в клинической ординатуре в клинике нервных болезней на Девичьем поле под руководством В.К. Рота. Затем в течение 3 лет стажировался в клиниках Берлина и Вены. По возвращении в Россию консультировал в медицинских учреждениях Кавказских Минеральных Вод и Москвы. С 1912 г. работал в клинике нервных болезней Ново-Екатерининской больни-

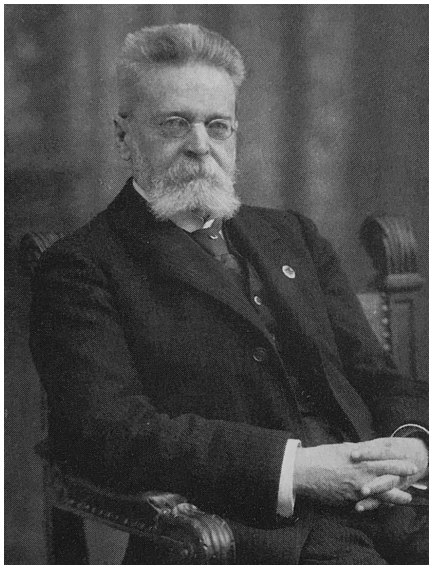

Рис. 4. Александр Александрович Корнилов (1859–1926)
Fig. 4. Alexandr Alexandrovitch Kornilov (1859–1926)

Рис. 5. Ливерий Осипович Даркшевич (1858–1925)
Fig. 5. Liveriy Osipovitch Darkshevitch (1858–1925)

Рис. 6. Иван Юльевич Тарасевич (1871–1941)
Fig. 6. Ivan Yulievitch Tarasevitch (1871–1941)

цы. После защиты диссертации, посвященной эпидемиологии и клинике клещевого энцефалита, став доцентом кафедры, читал лекции по пропедевтике нервных болезней, а с 1923 г. в связи с болезнью Л.О. Даркшевича преподавал полный курс. При его руководстве клиника стала базой подготовки по нервным болезням студентов санитарно-гигиенического факультета. Одновременно И.Ю. Тарасевич заведовал нервным отделением Московского психоневрологического института, был консультантом лечебно-санитарного управления Кремля.

Научные исследования И.Ю. Тарасевича касались вопросов патоморфологии неврологических заболеваний, нейроинфекций, клиники поражения паращитовидных желез.

Под руководством И.Ю. Тарасевича учились и работали будущие ведущие советские неврологи Н.И. Гращенков и В.В. Михеев. По словам Н.И. Гращенкова, И.Ю. Тарасевич был последней живой связью между первыми поколениями русских невропатологов и его современниками [3].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лисицын Ю.П. А.Я. Кожевников и московская школа невропатологов. М.: Медгиз, 1961:258. [Lisitsyn Yu.P. A.Ya. Kojevnikov and Moscow school of neurologists. M.: Medgiz, 1961:258. (in Russian)].
2. Архангельский Г.В. История неврологии от истоков до XX века. М.: Издательство «Медицина», 1965:431. [Arkhangelskiy G.V. History of neurology from beginning to XX age. M.: Medicina, 1965:431. (in Russian)].
3. Михайленко А.А., Одинак М.М., Яхно Н.Н. История отечественной неврологии. Московская неврологическая школа. С.-Петербург: Спецлит, 2015:511. [Mikhalenko A.A., Odinak M.M., Yakhno N.N. History of Russian school of neurology. Moscow school of neurology. Sanct-Peterburg, «Speclit», 2015:511. (in Russian)].
4. Пальцев М.А., Сточик А.М., Затравкин С.Н. (составители и редакторы) 250 лет Московской Медицинской академии им. И.М. Сеченова. Биографический словарь1758–2008 гг. М. «Шико», 2008:653. [Paltsev M.A., Stochik A.M., Zatravkin S.N. 250 years of Moscow Medical academy named ofter |I.M. Sechenov. Biographical f dictionary 1758–2008 year. M. “Shiko”, 2008:653. (in Russian)].
5. Богданов Э.И., Данилов В.И., Иваничев Г.А. и др. Под ред. А.С. Созинова, М.Ф. Исмагилова, Г.А. Иваничева. История казанской неврологической школы. Казань, «Медицина». 2016:259. [Bogdanov E.I., Danilov V.I., Ivanichev G.A. et al. (A.S. Sozinov, M.F. Ismagilova, G.A. Ivanichev eds.). History of Kazan neurological school. Kazan, «Medisina», 2008:259. (in Russian)].

ЮБИЛЕЙ

ВАЛЕРИЙ ЛЕОНИДОВИЧ ГОЛУБЕВ
(к 80-летию со дня рождения)

Валерий Леонидович Голубев родился 8 ноября 1939 г. в Москве. В 1963 г. окончил III Ленинградский медицинский институт. С 1963 по 1965 год служил в рядах Советской Армии на должности начальника полкового медицинского пункта. С 1965 г. в качестве ординатора начал работу в неврологическом отделении городской клинической больнице № 70 г. Москвы.

В 1971 г. Валерий Леонидович поступил в аспирантуру в лабораторию клинической нейрофизиологии 1-го МОЛМИ им. И.М. Сеченова (руководитель — проф. А.М. Вейн). В 1974 г. защитил кандидатскую диссертацию «Клинико-физиологический анализ синдрома паркинсонизма в цикле сон-бодрствование». Результаты его кандидатской диссертации были изложены в монографии «Паркинсонизм» (1981 г.), которая стала первой книгой для врачей-неврологов России, освещающей проблему паркинсонизма с позиций современной «эры леводопы». В 1983 г. Валерий Леонидович защитил докторскую диссертацию на тему «Гиперкинетические синдромы», в 1989 г. получил звание профессора.

Работая в ММА им. И.М. Сеченова с 1971 г., В.Л. Голубев последовательно прошел все этапы научной карьеры — от младшего до главного научного сотрудника отдела патологии вегетативной нервной системы НИЦ. Со дня основания кафедры нервных болезней ФППОВ (1990 г.) работал в должности профессора на этой кафедре, а с 2003 по 2018 г. в течение 15 лет руководил этой кафедрой.

Профессор В.Л. Голубев — невролог широкого профиля; сфера его специальных интересов — это экстрапирамидные расстройства, гиперкинетические синдромы, дегенеративные и функциональные заболевания нервной системы. Другое направление исследований профессора В.Л. Голубева заключалось в психолингвистическом изучении психологических механизмов сновидений в норме и при неврозах у детей, а также церебральные механизмы психогенных двигательных нарушений у взрослых. Под его руководством успешно защищено 29 диссертаций (20 кандидатских и 9 докторских). Он — автор более 280 публикаций, в том числе 25 монографий. Одна из них, а именно «Неврологические синдромы», была признана лучшей монографией года в университете, она выдержала 7 изданий и стала настольной книгой для многих практических врачей-неврологов. Профессор В.Л. Голубев известен многоплановостью своих исследований. Он имеет 10 авторских свидетельств на изобретения. Многие ученики профессора В.Л. Голубева стали профессорами и успешно развивают новые направления исследований в неврологии.

Под его руководством организованы ежегодные научно-практические конференции (лекции, семинары, школы, мастер-классы), известные как «Вейновские чтения», «Расстройства движений», «Экология мозга», «Функциональные расстройства нервной системы» и другие. Вейновские чтения ежегодно собирают до 1500 участников, в основном практических врачей Москвы, за что профессор В.Л. Голубев в 2008 г. был награжден почетной грамотой Московской городской думы. Валерий Леонидович имеет и другие профессиональные и общественные награды от Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и Минздрава России. Приказом ректора университета он награжден званием «Заслуженный профессор Сеченовского университета», а также указом Президента РФ — званием «Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации».

Профессор В.Л. Голубев известен в профессиональном сообществе не только своими неврологическими лекциями и клиническим разборами, но и как автор многих оригинальных лекций, не включенных в стандартную программу обучения, таких как «Неврология постуральных расстройств», «Агрессия (биологические и клинические аспекты)», «Окулярные дискинезии», «Двигательные расстройства в психиатрии», «Лица и маски», «Неврология ерика, плача и смеха», «Мозговые механизмы функцио-

нальных расстройств нервной системы», «Миоритмия» и многие другие.

Известна общественная деятельность профессора В.Л. Голубева. Он является действительным членом Атланто-Евро-Средиземноморской академии медицинских наук (AEM AMS), главным редактором журнала «Лечение заболеваний нервной системы», президентом «Ассоциации междисциплинарной медицины», членом редколлегии таких центральных журналов, как «Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова», «Российский неврологический журнал» и других, членом специализированного ученого совета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, членом президиума правления Всероссийского и Московского обществ неврологов.

В дни его юбилея коллектив кафедры желает Валерию Леонидовичу здоровья, творческих успехов и долгих лет жизни.

Редакционная коллегия и редакция «Российского неврологического журнала» присоединяются к поздравлениям, желают Валерию Леонидовичу всего наилучшего!