

ООО «МЕДИЦИНСКОЕ
ИНФОРМАЦИОННОЕ
АГЕНТСТВО»

ISSN 2658-7947



9 772658 794006 >

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 06.03.2020
Формат 60 × 88%.
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. 2020.
Том 25. № 1. 1–56.

Российский неврологический журнал

Рецензируемый научно-практический журнал

Выходит один раз в два месяца

Основан в 1996 г.

1 • 2020

Том 25

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)

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



9 772658 794006 >

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

All rights reserved. No part of this publication may 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)

2020. Vol. 25. № 1. 1–56.
Russian Neurological Journal
(Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)

Russian Neurological Journal

Bimonthly peer-reviewed scientific
and practical journal

1 • 2020

Volume 25

EDITORIAL BOARD:

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

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

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

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)

SN. 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)

AN. 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, Ukraine)

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

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

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

A.A. Mikhaïlenko – 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

REVIEWS

Дрягина Н.В., Кондратьева Е.А., Дубровский Я.А., Кондратьев А.Н. Метаболом головного мозга

4

Казakov В.М., Скоромец А.А., Руденко Д.И., Стучевская Т.Р., Колынин В.О. Наследственные нервно-мышечные болезни. Часть 2. Мышечные дистрофии: конечностно-поясные, дистальные, окулофарингеальная и окулофарингодистальная формы

13

Завалий Л.Б., Петриков С.С., Рамазанов Г.Р., Чехонацкая К.И. Ботулинотерапия при невропатии лицевого нерва

23

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
И НАБЛЮДЕНИЯCLINICAL RESEARCHES
AND CASE REPORTS

Буряк А.Б., Труфанов А.Г., Юрин А.А., Дынин П.С., Одинак М.М., Литвиненко И.В. Влияние накопления железа в базальных ганглиях на дисфункцию экстрапирамидной системы при болезни Паркинсона

29

Ковров Г.В., Посохов С.И., Шадыжева Т.И., Пикалов К.А., Бугаева П.Е., Кондукова Д.В. Шкала клинической оценки сонливости

38

Полушин А.Ю., Бобошко М.Ю., Гарбарук Е.С., Кожемякина М.В., Полушин Ю.С. Аудиологические методы исследования в диагностике послеоперационной когнитивной дисфункции

43

Гуненков А.В., Косяков С.Я., Пчеленок Е.В. Лечение шума в ушах

52

Dryagina N.V., Kondratyeva E.A., Dubrovskii Ya.A., Kondratyev A.N. Metabolome of the Brain

Kazakov V.M., Skoromets A.A., Rudenko D.I., Stuchevskaya T.R., Kolynin V.O. Hereditary Neuromuscular Diseases. Part 2. Muscular Dystrophies: Limb-Girdle Types, Distal, Oculopharyngeal and Oculopharyngodistal Forms

Zavaliy L.B., Petrikov S.S., Ramazanov G.R., Chekhonatskaya K.I. Botulinum Therapy in Facial Nerve Neuropathy

Buriak A.B., Trufanov A.G., Yurin A.A., Dynin P.S., Odinak M.M., Litvinenko I.V. The Effect of Iron Accumulation in the Basal Ganglia on the Dysfunction of the Extrapyrarnidal System in Parkinson's Disease

Kovrov G.V., Posokhov S.I., Shadyzheva T.I., Pikalov K.A., Bugaeva P.E., Kondukova D.V. Clinical Sleepiness Scale

Polushin A.Yu., Boboshko M.Yu., Garbaruk E.S., Kozhemyakina M.V., Polushin Yu.S. Audiological Research Methods in the Diagnosis of Postoperative Cognitive Dysfunction

Gunenkov A.V., Kosyakov S.Ia., Pchele-nok E.V. Tinnitus treatment

ЛЕКЦИИ, ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

МЕТАБОЛОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Дрягина Н.В.¹, Кондратьева Е.А.¹, Дубровский Я.А.², Кондратьев А.Н.¹

¹РНХИ им. проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

Метаболом представляет собой полный набор малых молекул в организме: пептиды, липиды, аминокислоты, нуклеиновые кислоты, углеводы, биогенные амины, витамины, минералы, а также любые химические соединения, с которыми человек контактирует, включая пищевые добавки, лекарства, косметические средства, токсины. Метаболомика — это комплексное изучение всех метаболитов, присутствующих в биологической системе. Эта наука стала реальностью благодаря развитию двух современных технологических платформ: масс-спектрометрии по уникальному для каждого метаболита соотношению массы и заряда, позволяющей идентифицировать тысячи соединений в одном образце, и спектроскопии ядерного магнитного резонанса, дающей возможность определять метаболиты в спектральных массивах посредством сдвига их сигнала относительно эталонного сигнала.

В обзоре даны понятия метабомики и метаболома, представлены методы исследования и интерпретации данных, рассмотрены основные применения метабомики в области диагностики заболеваний ЦНС, поиска прогностических маркеров и новых терапевтических мишеней, описан метаболический состав спинномозговой жидкости в норме и его изменения при патологии.

Ключевые слова: метабомика; метаболиты; неврологические заболевания; цереброспинальная жидкость; кровь; обзор.

Для цитирования: Дрягина Н.В., Кондратьева Е.А., Дубровский Я.А., Кондратьев А.Н. Метаболом головного мозга. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(1):4–12. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-1-4-12.

Для корреспонденции: Дрягина Наталья Владимировна — заведующая клинико-диагностической лаборатории с экспресс-группой, старший научный сотрудник группы по изучению «малого сознания» РНХИ им. А.Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», кандидат медицинских наук; e-mail: nvdryagina@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-01066/19.

Информация об авторах

Дрягина Н.В., <https://orcid.org/0000-0001-8595-6666>

Кондратьева Е.А., <https://orcid.org/0000-0001-6362-6543>

Дубровский Я.А., <https://orcid.org/0000-0003-4510-5327>

Кондратьев А.Н., <https://orcid.org/0000-0002-7648-2208>

METABOLOME OF THE BRAIN

Dryagina N.V.¹, Kondratyeva E.A.¹, Dubrovskii Ya.A.², Kondratyev A.N.¹

¹RNSI n.a. A.L. Polenov at Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

²Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

A metabolome is a set of small molecules in the body: peptides, lipids, amino acids, nucleic acids, carbohydrates, biogenic amines, vitamins, minerals, as well as any chemical compounds that a person comes into contact with, including nutritional supplements, medicines, cosmetics, toxins. Metabolomics is a study of all the metabolites present in the biological system. This science has become a reality due to the development of two modern technological platforms: mass spectrometry, the unique mass-charge ratio for each metabolite that identifies thousands of compounds in one sample, and nuclear magnetic resonance spectroscopy, which makes it possible to determine metabolites in spectral arrays by shifting their signal relative to reference signal. The concepts of metabolomics and metabolome are given in the review, the methods of research and data interpretation are presented, the main applications of metabolomics in the field of diagnosis of central nervous system diseases. The search for prognostic markers and new therapeutic targets, the metabolic composition of cerebrospinal fluid in the normal state and its changes in pathology are described.

Keywords: metabolomics; metabolites; disorders of consciousness; cerebrospinal fluid; blood; review.

For citation: Dryagina N.V., Kondratyeva E.A., Dubrovskii Ya.A., Kondratyev A.N. Metabolome of the Brain. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2020;25(1):4–12. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-1-4-12.

For correspondence: Natalia Dryagina — head of clinical diagnostic laboratory with express group, senior researcher at the «minimally conscious state» study group, Russian Neurosurgical Research Institute n.a. A.L. Polenov, a branch of the Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia; e-mail: nvdryagina@mail.ru

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Acknowledgements. The study was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research under research project № 19-29-01066/19.

Information about authors

Dryagina N.V., <https://orcid.org/0000-0001-8595-6666>

Kondratyeva E.A., <https://orcid.org/0000-0001-6362-6543>

Dubrovskii Ya.A., <https://orcid.org/0000-0003-4510-5327>

Kondratyev A.N., <https://orcid.org/0000-0002-7648-2208>

Received 24.09.19

Accepted 15.11.19

Роль наук-омиков в биологии и медицине быстро увеличивается. Они дают возможность целостного понимания работы биологических систем (органелл, клеток, тканей, органов и организмов). Эти системы создаются и функционируют посредством сложных взаимодействий строительных блоков и информационных хранилищ, которые можно разделить на четыре основных компонента: гены, транскрипты (молекулы РНК), белки и метаболиты. Соответственно науки, изучающие эти блоки, называются геномика, транскриптомика, протеомика и метаболомика [1–3]. Последняя изучает метаболический профиль, то есть молекулярный фенотип живых систем, отражающий информацию, заложенную на геномном и реализованную на транскриптомном и протеомном уровнях [4]. Интеграция наук-омиков в базовые дисциплины обеспечит более глубокое понимание связей между уровнями биологической системы и внешними взаимодействиями, участвующими в развитии болезни [5].

Метаболом может быть определен как полный набор низкомолекулярных метаболитов в организме и включает разные классы химических веществ с молекулярной массой менее 2000 Да: пептиды, липиды, аминокислоты, нуклеиновые кислоты, углеводы, органические кислоты, витамины, минералы, лекарства, токсины [3, 6]. Метаболом зависит от множества факторов, таких как возраст, пол, окружающая среда, диета, прием лекарств, наличие генетических полиморфизмов, болезней и др. [2, 5, 7, 8]. Выделяют эндогенные метаболиты — продукты ферментативных биохимических реакций и экзогенные, потребляемые в качестве продуктов питания, лекарств, косметических средств, вдыхаемые с воздухом и т.д.

Разнообразие метаболитов обуславливает широкий диапазон их физико-химических свойств, включая молекулярную массу от 50 до 2000 Да, гидрофобность/гидрофильность, кислотность/основность, заряд, летучесть и температуру кипения. Содержание метаболитов в биологических жидкостях и тканях варьирует в больших пределах, для некоторых соединений размах концентраций составляет от нано- до миллимолярных, т.е. может различаться в 1000 раз и больше. Это делает исследование полного набора метаболитов технически сложным, поэтому для обеспечения широкого охвата используют сочетание различных методов [1, 8]. Сначала из образца выделяется смесь метаболитов, затем идет ее

разделение на более простые компоненты. С этой целью применяется газовая и жидкостная хроматография, капиллярный электрофорез, тонкослойная хроматография смесей с изотопными метками, жидкостная хроматография гидрофильных взаимодействий и т.д. [1, 9]. После этого для идентификации соединений используют масс-спектрометр, позволяющий измерять массу с точностью от 0,1 до 0,0001 Да в зависимости от класса прибора. Другим широко используемым методом в метаболомике является ядерный магнитный резонанс (ЯМР), который не нуждается в предварительном разделении метаболитов, но имеет существенно более низкую чувствительность, позволяя одновременно анализировать только 20–30 метаболитов в образце [2, 4].

Каждый метод помимо достоинств обладает недостатками, ограничивающими его применение [6, 7, 10]. Например, ЯМР подходит только для анализа метаболитов с относительно высокой концентрацией, газовая хромато-масс-спектрометрия применима лишь для летучих соединений, а высокоэффективная жидкостная хромато-масс-спектрометрия с использованием обращенно-фазовых сорбентов непригодна для полярных метаболитов, таких как сахара и некоторые аминокислоты. По этой причине из-за высокой полярности многих соединений головного мозга изучение метаболома ликвора происходило медленнее, чем других жидкостей. В первом масштабном исследовании метаболома цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), проведенном 11 лет назад, сочетание трех наиболее распространенных методов — ЯМР, газовой и жидкостной хромато-масс-спектрометрии — позволило измерить в ЦСЖ не более 70 соединений или около 22% известного на тот момент метаболома ЦСЖ [11]. В настоящее время благодаря комбинированному использованию обращенно-фазовой и нормально-фазовой жидкостной хроматографии с гидрофильным взаимодействием в сочетании с масс-спектрометрией высокого разрешения стало возможным измерять широкое разнообразие полярных метаболитов [9, 12]. Этот подход позволяет количественно определять сотни соединений в ходе анализа одного образца ЦСЖ.

Все исследования в метаболомике условно делятся на две группы — метаболическое профилирование (или нецелевые исследования) и целевой анализ [1, 2]. Метаболическое профилирование дает

возможность получать качественную или полуколичественную информацию о максимальном количестве метаболитов в образце, что используется для поиска различий в метаболоме здоровых и людей с определенным заболеванием. Целевой анализ проводится при наличии научной гипотезы и позволяет количественно определять конкретные мишени [9, 13]. Зачастую метаболическое профилирование предвещает дальнейшие целевые исследования [4].

Одним из ключевых вопросов при изучении метаболома является интерпретация значительного количества данных. Масс-спектры могут состоять из тысячи пиков, соответствующих сотням, а иногда и тысячам соединений. Поэтому, как для геномики и протеомики, в метаболомике были разработаны методы автоматического сокращения результатов и извлечения информации из больших спектральных баз данных [2, 5, 10]. Многие производители масс-спектрометрического оборудования предлагают собственные программные пакеты для анализа и визуализации данных [4, 14]. Результаты бывают представлены в виде спектров, где каждый пик соответствует отдельному метаболиту, а площадь под пиком может быть переведена в концентрацию метаболита в образце. Другой распространенный вариант визуализации результатов — это спектры в цифровом формате. Наконец, самый простой способ представления данных — в виде таблиц метаболитов и их концентраций [1].

Масштабные изучения метаболома человека (Human Metabolome Project, 2004) потребовали создания баз данных, содержащих информацию о новых и уже известных соединениях. Сейчас насчитывается большое количество таких ресурсов, которые условно можно разделить на две категории: базы, ориентированные на пути, в которых содержится информация о биохимических реакциях и вовлеченных в них белках, ферментах и метаболитах; базы, ориентированные на соединения [15].

Базы данных, ориентированные на пути

WikiPathways — предназначена для сбора, визуализации и анализа данных биологических путей. Раздел человека представлен более чем 800 путями, охватывающими 7500 генов и 1000 метаболитов.

KEGG (Киотская энциклопедия генов и геномов) является одной из наиболее полных и широко используемых баз данных. Она содержит информацию о 372 метаболических путях более чем 700 организмов.

MetaCyc — база данных более 1100 экспериментальных метаболических путей 1500 различных организмов.

BioCyc — описывает геном и метаболические пути 371 организма.

Reactome — электронный ресурс с информацией о метаболических путях, белковом транспорте и сигнальных путях более чем 20 различных организмов.

Базы данных, ориентированные на соединения

Метлин — один из крупнейших интернет-ресурсов для метаболомики на основе масс-спектрометрии [13].

PubChem — свободно доступная база данных химических структур и биологической активности малых органических молекул.

BiGG — реконструкция метаболизма человека, предназначенная для моделирования системной биологии и метаболического потока.

LMSD Lipid Maps Structure Database — электронный ресурс, содержащий информацию только о липидах.

HMDB Human Metabolome Database — наиболее известная одна из первых баз данных метаболома человека, которая представляет собой свободно доступный сайт, содержащий подробную информацию о 114 100 метаболитах, их химической структуре, биологических функциях, физиологических концентрациях в тканях, крови и других жидкостях, изменениях при болезни, химических реакциях, метаболических путях и эталонных спектрах. Для каждого соединения открывается более 100 полей данных, многие метаболиты имеют гиперссылки на другие базы данных. Последнее обновление базы было в 2018 г., теперь она дополнена данными о 18 192 метаболических реакций, сведениями о влиянии на уровни метаболитов лекарств (фармако-метаболомика) и генетических полиморфизмов [16].

В базу данных метаболома человека HMDB интегрирована база данных метаболома ЦСЖ. Она содержит материалы о 468 низкомолекулярных метаболитах, обнаруженных в ЦСЖ человека, а также 1650 значений концентрации в норме и при патологии. В это число не входят непостоянные, экзогенные соединения, такие как лекарства, пищевые добавки и метаболиты лекарств.

При изучении метаболома головного мозга исследуют как образцы тканей, так и биологические жидкости, включая кровь, ЦСЖ, мочу, слюну. Наибольший интерес представляет метаболом ЦСЖ, поскольку, учитывая тесную анатомическую связь между мозгом и ЦСЖ, его состав напрямую зависит от обменных процессов в мозге. В ЦСЖ преобладают ионы, моносахариды (глюкоза, фруктоза, галактоза), аминокислоты, органические кислоты [11, 12, 17–19]. Высокий уровень глюкозы и других сахаров отражает участие ЦСЖ в транспорте питательных веществ. Продукты обмена веществ, такие как кетоновые тела (бета-гидроксимасляная кислота, ацетоуксусная кислота, ацетон) и мочевины, указывают на роль ЦСЖ в удалении отходов из ЦНС. ЦСЖ содержит значительное количество нейротрансмиттеров и их метаболитов (катехоламины, гамма-аминомасляная кислота, N-ацетиласпартат, глутамат), ацетилхолин и холин. Их присутствие отражает нейротрансмиттерную активность и обмен веществ в мозге и ЦНС [11]. В целом в ЦСЖ представлены все ключевые классы метаболитов, включая карбоновые и жирные кислоты, аминокислоты, пиримидины, пурины, ацилкарнитины, алкалоиды. Эти соединения участвуют в основных биохимических путях: цикле трикарбоновых кислот, гликолизе и глюконеогенезе, пентозофосфатном пути, метаболизме нуклеотидов, аминокислот и жирных кислот [12].

Ликворная концентрация метаболитов имеет размах от 1 пМ (для эстрадиола) до 145 мМ (для натрия), приблизительно 75 метаболитов имеют концентрацию выше 1 мкМ. В ЦСЖ очень низкое содержание гидрофобных соединений, таких как липиды и стероиды, поэтому их трудно обнаружить. Несмотря на большое количество кислот и кислых аминокислот, ЦСЖ сильно забуферена ионами бикарбоната, что позволяет поддерживать постоянный рН 7,3 [11].

Биологическая вариабельность уровней большинства метаболитов составляет менее 50%, что отражает строгую регуляцию состава ЦСЖ у здоровых людей. Аминокислоты, органические кислоты, азотистые основания и нуклеозиды, играющие ключевую роль в поддержании метаболического гомеостаза, имеют низкую индивидуальную изменчивость [12, 19, 20]. Но концентрация некоторых соединений, например тирозина, предшественника нейротрансмиттеров и гормонов, кетоновых тел (ацетоуксусная кислота, ацетон, бета-гидроксимасляная кислота), глутамата, может меняться на 90% и даже больше. Эта вариабельность обусловлена рядом факторов, включая возраст, пол, суточные колебания, диету, состояние здоровья, физическую и умственную активность, и должна учитываться при поиске потенциальных биомаркеров [11, 12, 19].

Метаболическое профилирование крови и ЦСЖ достаточно часто упоминается в контексте неврологических расстройств. Возможности метаболомики для диагностических целей и понимания патогенетических механизмов болезни были продемонстрированы у пациентов с различными неврологическими заболеваниями (новообразованиями головного мозга, менингитами и энцефалитами, нейродегенеративными заболеваниями, нейрокогнитивными расстройствами, шизофренией и др.).

Нейродегенеративные заболевания — группа неврологических расстройств, связанных с постепенным уменьшением количества нервных клеток, обусловленным главным образом митохондриальной дисфункцией и последующим окислительным стрессом. Метаболическое профилирование ЦСЖ и крови при болезни Паркинсона, при которой происходит накопление α -синуклеина и утрата дофаминергических нейронов, выявило нарушения в метаболизме аминокислот, жирных кислот, глутатиона и арахидоновой кислоты. Данные изменения свидетельствуют о повышенном окислительном стрессе, наличии нейровоспаления и нарушении регуляции глюкозы [21–25]. Была выявлена корреляция уровня гомованилиновой кислоты, главного метаболита дофамина, с двигательными нарушениями [26, 27]. В качестве маркера прогрессирования заболевания была предложена соль мочевой кислоты, обладающая антиоксидантным действием. Низкий уровень уратов в ЦСЖ и крови при болезни Паркинсона сопровождается повышением дофаминергической нейродегенерации и развитием когнитивной дисфункции [28–30].

Накопление β -амилоида и измененного тау-протеина в мозг при болезни Альцгеймера приводит

к нарушению транспорта митохондрий и дефициту ацетилхолина. Эти процессы сопровождаются характерными сдвигами метаболического профиля, которые были описаны в многочисленных работах. В крови преимущественно наблюдаются биохимические признаки нарушения липидного обмена, в ЦСЖ изменения отражены более широко и помимо продуктов обмена липидов представлены маркерами митохондриальной дисфункции, окислительного стресса и нарушенным метаболизмом нейротрансмиттеров и аминокислот [31]. Плазменные уровни церамидов, сфингомиелинов и фосфатидилхолинов указывают на амилоидогенез и последующий апоптоз нейронов [32–34] и являются предикторами прогрессирования болезни Альцгеймера [35, 36]. В ЦСЖ наиболее выражены метаболические нарушения в обмене аминокислот, цикле трикарбоновых кислот [37–39], нейротрансмиттерных путях дофамина и серотонина [40]. Некоторые метаболиты коррелируют со степенью когнитивной дисфункции и могут рассматриваться как маркеры прогрессии заболевания [40].

Демиелинизирующие заболевания приводят к специфическим метаболическим изменениям. Метаболическое профилирование крови и ЦСЖ у больных рассеянным склерозом обнаружило накопление кетоновых продуктов, таких как гидроксипутират, ацетон, ацетоацетат, отражающих нарушение цикла трикарбоновых кислот в митохондриях либо снижение утилизации кетоновых тел астроцитами [41–45]. Другие нарушения касались обмена аминокислот [41, 42] и пуринов [46], увеличения содержания холина [42, 45] и фосфолипидов [47, 48] в результате демиелинизации. Снижение уровня триптофана, незаменимой аминокислоты, вовлеченной в метаболизм кинуренина, участвующего в формировании иммунного ответа, может указывать на повышенную восприимчивость пациентов с рассеянным склерозом к воспалению [45]. Метаболический анализ крови и ЦСЖ при рассеянном склерозе не только позволяет провести дифференциацию с другими демиелинизирующими заболеваниями, но и оценить активность патологического процесса [41, 49, 50].

Черепно-мозговая травма (ЧМТ). Спектр метаболических нарушений в крови и ЦСЖ после ЧМТ был подробно изучен в экспериментальных и клинических работах. В эксперименте с острой ЧМТ у мышей выявлены глубокие нарушения энергетического обмена и ряда биохимических путей, в том числе связанных с метаболизмом пурина, аланина, аспартата, глутамина и глутатиона. Наблюдалось значительное повышение главного возбуждающего нейромедиатора глутамата и депрессия основного тормозного нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты. Комбинация четырех метаболитов — нуклеозидов АДФ, АМФ, НАД⁺ и инозинмонофосфата — являлась идеальным предиктором исхода ЧМТ [51]. В аналогичной работе у крыс наиболее значимые метаболические нарушения касались обмена аминокислот, галактозы, линолевой и арахидоновой кислот [52].

Характерный метаболитный профиль обнаруживается у пациентов с ЧМТ в крови, причем степень изменения концентраций некоторых метаболитов пропорциональна тяжести травмы [53]. Повышенные уровни производных сахара отражают нарушенный после ЧМТ церебральный метаболизм глюкозы, другие специфические метаболиты могут транспортироваться в поврежденный мозг для поддержания нормального метаболизма [3]. В качестве предикторов неблагоприятных исходов были предложены свободные жирные кислоты: декановая и октановая, вызывающие митохондриальную дисфункцию и окислительное повреждение липидов и белков [54], и мирамистиновая кислота, способная ингибировать выработку противовоспалительного интерлейкина-10 и повреждать клеточные мембраны, а также метаболиты катехоламинов и триптофана [55].

Ликворные концентрации пропиленгликоля, глутамина, α -глюкозы и креатинина у пациентов со следствием ЧМТ явились предикторами нарушений скорости мозгового потребления кислорода, внутричерепного давления и коррелировали с оценкой исхода Глазго. Наличие в ЦСЖ пропиленгликоля — побочного продукта метилглиоксального пути — указывает на неблагоприятные изменения в метаболизме глюкозы после ЧМТ, поскольку в нем образуются конечные продукты гликирования, токсичные для нервной ткани [56].

Посттравматические когнитивные нарушения связаны с измененным метаболизмом аминокислот, липидов и углеводов. Аминокислоты (серин, фенилаланин, пироглутамовая кислота), являясь субстратом для синтеза нейромедиаторов и участвуя в синаптической передаче сигнала, вовлечены в процессы обучения и памяти. Липидный обмен в мозге имеет решающее значение в восстановлении нервной ткани после ЧМТ за счет репарации мембранных микроструктур, уменьшения воспаления, предотвращения накопления белковых комплексов в критических областях мозга. Нарушенный углеводный обмен у пациентов с посттравматическими когнитивными нарушениями проявляется в сниженном содержании галактозы, метаболита аскорбиновой кислоты 2,3,4-тригидроксипирувата и лимонной кислоты, вовлеченной в цикл трикарбонных кислот [57].

Опухоли ЦНС. Злокачественная трансформация опухоли тесно связана со специфическими изменениями метаболитного профиля. У метаболомики есть множество применений в онкологии: понимание метаболитных различий между раковыми и нормальными клетками или между различными подтипами рака может использоваться для своевременного выявления и мониторинга роста неоплазий, поиска прогностических маркеров; определение метаболитного профиля опухолевой ткани обладает большим потенциалом для создания новых лекарств, выявление ранних изменений в биохимических путях помогает прогнозированию токсичности противоопухолевых препаратов [2, 10, 17, 58, 59].

В многочисленных работах было показано, что метаболомы биоптатов, крови и ЦСЖ имеют досто-

верные различия при глиальных опухолях головного мозга разной степени злокачественности [60–65]. Так, было идентифицировано 17 соединений, которые различались в метаболитных профилях клеточных линий глиом с высокой и низкой степенью злокачественности. Изменения в основном касались нарушений метаболитных путей цикла трикарбонных кислот, усиления синтеза аминокислот, характерного для злокачественной трансформации клеток, антиоксидантных механизмов и синтеза фосфатидилхолина клеточных мембран, что является важным фактором быстрого роста и высокой инвазивной способности опухолевых клеток [66].

Ряд метаболитов коррелирует с размером опухоли и выживаемостью пациентов [17]. Например, высокие ликворные уровни молочной и лимонной кислот, отражающие повышенный анаэробный и энергетический метаболизм опухолевой ткани, связаны с более коротким выживанием [67]. С продолжительностью жизни пациентов с глиальными опухолями коррелирует также уровень миоинозита, способствующего выживанию и пролиферации злокачественных клеток через активацию протеинкиназы C [68].

На основании изучения метаболитного профиля опухолей мозга были предложены новые терапевтические стратегии, в частности истощение пула аминокислот и воздействие на рецепторы глутамата, который играет важную роль в выживании клеток глиальных опухолей в условиях окислительно-восстановительного стресса и гипоксии [58, 69, 70].

Воспалительные заболевания ЦНС. Своевременная диагностика при бактериальном менингите может представлять значительные трудности, особенно в случаях применения до люмбальной пункции антибиотиков, а также у иммуносупрессированных пациентов и новорожденных, у которых референсные значения показателей ЦСЖ имеют значительные колебания. С помощью метаболитного анализа у пациентов с менингитом были обнаружены биохимические пути, способствующие воспалительному повреждению головного мозга, и предложены новые диагностические маркеры [71, 72]. Высокая дискриминационная ценность метаболитного подхода при бактериальном менингите обусловлена наличием спектральных профилей как от метаболитов микроорганизма, вызвавшего инфекцию, так и организма больного [73, 74].

В исследовании A. Subramanian и соавт. [75] были выявлены 12 соединений, которые отличали бактериальный менингит от вирусного с чувствительностью и специфичностью 74 и 67% соответственно, а добавление в диагностическую модель клинических показателей повышало ее точность почти до 100%. Эти метаболиты включали мочевины, креатин, аланин, цитрат, пируват, ацетоацетат и бета-гидроксипируват. Полученные результаты указывают на увеличение циркулирующих свободных жирных кислот, которые впоследствии метаболизируются в кетонные тела. Окисление жирных кислот и кетоз вовлечены в противовоспалительный ответ, и их высокие уровни могут отражать сниженный иммунитет,

приводящий к плохим исходам при серьезной бактериальной инфекции. При туберкулезном менингите интересным маркером, позволяющим проводить дифференциальную диагностику с бактериальным и вирусным менингитом, является метаболит циклопропана, который модифицирует миколиновые кислоты в клеточной стенке *m. tuberculosis*, значительно увеличивая ее вирулентность и устойчивость к внешнему воздействию [75, 76].

В другом исследовании метаболом ЦСЖ у пациентов с бактериальным и вирусным менингитом также различался почти со 100% точностью. Наиболее значимый вклад имели глюкоза и лактат, в меньшей степени бета-гидроксибутират, пируват, ацетат, ацетон, изолейцин, лейцин и валин. Повышение ликворных концентраций аминокислот при бактериальном менингите обусловлено нарушением цикла лимонной кислоты из-за снижения ацетил-КоА, что приводит к накоплению пирувата и образованию из него аминокислот путем переаминирования. Присутствие кетоновых тел в ЦСЖ вызвано компенсаторным ответом на снижение уровней глюкозы и АТФ. Метаболомика показала возможности для мониторинга ответа на терапию, поскольку образцы, полученные после лечения, демонстрировали масс-спектры, близкие к контрольным [73].

Перспективные результаты были обнаружены также для дифференциальной диагностики энцефалитов инфекционной и аутоиммунной природы. В зависимости от наличия или отсутствия инфекционного агента в ЦСЖ были выявлены различия в наборе метаболитов, включающем пируват, глутамат, хинолинат, 2-оксоглутарат, карнитин и глицин, которые указывают на изменения в энергетическом обмене, эксайтотоксичность и антиоксидантные реакции. Учитывая, что для лечения инфекций и аутоиммунных заболеваний требуются почти противоположные методы, эти результаты могут иметь важное клиническое значение [77].

ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства, обусловленные с одной стороны нейротоксическим действием вируса, а с другой — активацией иммунной системы, которая также может привести к повреждению нейронов, встречаются у большинства ВИЧ-инфицированных больных. Поражение включает атрофию коры больших полушарий, мозолистого тела и развитие очагов демиелинизации преимущественно в лобных и височных долях [78]. Прием антиретровирусных препаратов снижает количество тяжелых форм деменции, однако распространенность легких форм остается высокой [79, 80].

Метаболическое профилирование ЦСЖ у пациентов с ВИЧ-ассоциированными нейрокогнитивными расстройствами выявило изменения ряда метаболитов, представленных нейротрансмиттерами и нейропептидами (глутамат, N-ацетиласпартат), маркерами глиальной активации (миоинозит) и продуктами обмена веществ (кетоновые тела: бета-гидроксимасляная кислота, 1,2-пропандиол). Ликворные концентрации этих соединений отличались у пациентов

с нейрокогнитивными расстройствами и без них с 85% точностью. Данные метаболиты коррелировали с худшими показателями нейрокогнитивного теста, системным (интерферон и цитокины) и интратекальным (интерферон и соотношение кинуренин/триптофан) иммунным ответом и плазменными лизофосфохолинами. Многие изменения в метаболоме ЦСЖ пациентов с ВИЧ совпадают с изменениями у пожилых людей (ВИЧ-отрицательных), что указывает на ускоренное старение ЦНС при ВИЧ-инфекции [81].

В других исследованиях было подтверждено негативное влияние на когнитивные функции пациентов с ВИЧ возбуждающего нейротрансмиттера глутамата и его предшественников пироглутамата и глутамина, которые повышены при энцефалопатиях различного генеза и отражают повреждение нейрональных клеток; миоинозита, синтезируемого глиальными клетками в ответ на повреждение нейронов [79, 80] и холина, маркера разрушения мембран и демиелинизации [79, 82]. В исследовании А.М. Dickens и соавт. [80] с ухудшением когнитивной функции у ВИЧ-инфицированных пациентов коррелировали маркеры повышенного аэробного метаболизма, включающие лактат, цитрат, креатин и другие, а улучшение когнитивного статуса было связано с переходом к анаэробному гликолизу, чему способствуют образ жизни, диета и антиретровирусная терапия. Таким образом, в патогенез ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств вовлечены нейровоспаление, глиальные реакции, эксайтотоксичность глутамата, накопление продуктов метаболизма, демиелинизация и увеличение аэробного гликолиза [79–82].

Заключение. Относительно молодая наука метаболомика все шире используется в повседневной практике, предоставляя глобальную оценку состояния биологической системы и существенно дополняя классические диагностические подходы. В отличие от более распространенного целевого анализа, метаболомическое профилирование позволяет оценить большое количество соединений, и его можно использовать для создания новых научных гипотез. К сожалению, ни один из существующих методов не может охватить все метаболиты. В связи с этим для всестороннего обзора биохимических соединений в образце требуется сочетание нескольких методов. Комбинация метаболомического профилирования и целевого анализа позволяет глубже понять патогенетические механизмы и факторы, влияющие на болезнь. Метаболомика расширяет возможности для поиска прогностических маркеров при заболеваниях ЦНС и разработки новых терапевтических мишеней. ЦСЖ является наиболее подходящей биологической жидкостью для изучения неврологических заболеваний, поскольку находится в тесном контакте с мозгом и, следовательно, лучше отражает обменные процессы в ЦНС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-01066/19.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dunn W., Broadhurst D., Atherton H., Goodacre R., Griffin J. Systems level studies of mammalian metabolomes: The roles of mass spectrometry and nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chem. Soc. Rev.* 2011;40:387–426.
2. Claudino W.M. Metabolomics: Available Results, Current Research Projects in Breast Cancer, and Future Applications. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(19):2840–2846.
3. Wolahan S.M., Hirt D., Glenn T.C. Translational Metabolomics of Head Injury in: Kobeissy F.H. Brain Neurotrauma: Molecular, neuropsychological and rehabilitation aspects. Editor. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis; 2015. Chapter 25. 725 p.
4. Трифонова О.П., Лохов П.Г., Арчаков А.И. Метаболическое профилирование крови. *Биомедицинская химия.* 2014;60(3):281–294. [Trifonova O.P., Lohov P.G., Archakov A.I. Metabolic profiling of human blood. *Biomedicinskaja himija.* 2014;60(3):281–294. (In Russian)].
5. Holmes E., Wilson I., Nicholson J. Metabolic phenotyping in health and disease. *Cell.* 2008;134:714–717.
6. Zhang A., Sun H., Wang P., Han Y., Wang X. Recent and potential developments of biofluid analyses in metabolomics. *J. Proteomics.* 2012;75(4):1079–88. doi: 10.1016/j.jprot.2011.10.027.
7. Johnson C.H., Gonzalez F.J. Challenges and opportunities of metabolomics. *J. Cell Physiol.* 2012;227(8):2975–2981. doi: 10.1002/jcp.24002.
8. Чернонос А.А. Красноречивые метаболиты. *Наука из первых рук.* 2010;2(32):91–94. [Chernonosov A.A. Eloquent metabolites. *Nauka iz pervykh ruk.* 2010;2(32):91–94. (In Russian)].
9. Dettmer K., Aronov P., Hammock B. Mass spectrometry-based metabolomics. *Mass Spectrom. Rev.* 2007;26:51–78.
10. Spratlin J.L., Serkova N.J., Eckhardt S.G. Clinical applications of metabolomics in oncology: a review. *Clin. Cancer Res.* 2009;15(2):431–440. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1059.
11. Wishart D.S., Lewis M.J., Morrissey J.A., Flegel M.D., Jerončić K., Xiong Y. et al. The human cerebrospinal fluid metabolome. *J. Chromatogr. B.* 2008;871(2):164–173.
12. Gallart-Ayala H., Konz I., Mehl F., Teav T., Oikonomidi A., Peyratout G. et al. A global HILIC-MS approach to measure polar human cerebrospinal fluid metabolome: Exploring gender-associated variation in a cohort of elderly cognitively healthy subjects. *Analytica Chimica Acta.* 2018;1037:327–337. doi: 10.1016/j.aca.2018.04.002.
13. Patti G.J., Yanes O., Siuzdak G. Metabolomics: the apogee of the omics trilogy. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2012;13:263–269.
14. Baker M. Metabolomics: From small molecules to big ideas. *Nat. Methods.* 2011;8:117–121.
15. Vinaixa M., Schymanski E.L., Neumann S., Navarro M., Salek R.M., Yanes O. Mass spectral databases for LC/MS- and GC/MS-based metabolomics: state of the field and future prospects. *Trends in Analytical Chemistry.* 2016;78:23–35. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2015.09.005>.
16. Wishart D.S., Feunang Y.D., Marcu A., Guo A.C., Liang K., Vázquez-Fresno R. et al. HMDB 4.0: the human metabolome database for 2018. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(Database issue):D608–D617. doi: 10.1093/nar/gkx108.
17. Locasale J.W., Melman T., Song S., Yang X., Swanson K.D., Cantley L.C. et al. Metabolomics of human cerebrospinal fluid identifies signatures of malignant glioma. *Mol. Cell Proteomics.* 2012;11(6):M111.014688. doi: 10.1074/mcp.M111.014688.
18. Kennedy A.D., Pappan K.L., Donti T.R., Evans A.M., Wulff J.E., Miller L.A.D. et al. Elucidation of the complex metabolic profile of cerebrospinal fluid using an untargeted biochemical profiling assay. *Mol. Genet. Metab.* 2017;121(2):83–90. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.04.005.
19. Stoop M.P., Coulier L., Rosenling T., Shi S., Smolinska A.M., Buydens L.M.C. et al. Quantitative proteomics and metabolomics analysis of normal human cerebrospinal fluid samples. *Mol. Cell Proteomics.* 2010;9:2063–2075. doi: 10.1074/mcp.M900877-MCP200.
20. Crews B., Wikoff W.R., Patti G.J., Woo H.K., Kalisiak E., Heideker J. et al. Variability analysis of human plasma and cerebral spinal fluid reveals statistical significance of changes in mass spectrometry-based metabolomics data. *Anal. Chem.* 2009;81(20):8538–8544. doi: 10.1021/ac9014947.
21. Willkommen D., Lucio M., Moritz F., Forcisi S., Kanawati B., Smirnov K. et al. Metabolomic investigations in cerebrospinal fluid of Parkinson's disease. *PLoS One.* 2018;13(12):e0208752. doi: 10.1371/journal.pone.0208752.
22. LeWitt P.A., Li J., Lu M., Guo L., Auinger P. Metabolomic biomarkers as strong correlates of Parkinson disease progression. *Neurology.* 2017;88(9):862–869. doi: 10.1212/WNL.0000000000003663.
23. Havelund J.F., Heegaard N.H.H., Færgeman N.J.K., Gramsbergen J.B. Biomarker Research in Parkinson's Disease Using Metabolite Profiling. *Metabolites.* 2017;7(3):pii: E42. doi: 10.3390/metabo7030042.
24. Trezzi J.P., Galozzi S., Jaeger C., Barkovits K., Brockmann K., Maetzler W. et al. Distinct metabolomic signature in cerebrospinal fluid in early Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2017;32(10):1401–1408. doi: 10.1002/mds.27132.
25. Trupp M., Jonsson P., Ohrfelt A., Zetterberg H., Obudulu O., Malm L. et al. Metabolite and peptide levels in plasma and CSF differentiating healthy controls from patients with newly diagnosed Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.* 2014;4(3):549–560. doi: 10.3233/JPD-140389.
26. LeWitt P. Recent advances in CSF biomarkers for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012;18Suppl.1:S49–51. doi: 10.1016/S1353-8020(11)70017-7.
27. Stefani A., Pierantozzi M., Olivola E., Galati S., Cerroni R., D'Angelo V. et al. Homovanillic acid in CSF of mild stage Parkinson's disease patients correlates with motor impairment. *Neurochem. Int.* 2017;105:58–63. doi: 10.1016/j.neuint.2017.01.007.
28. Jové M., Portero-Otín M., Naudí A., Ferrer I., Pamplona R.J. Metabolomics of human brain aging and age-related neurodegenerative diseases. *Neuropathol. Exp. Neurol.* 2014;73(7):640–657. doi: 10.1097/NEN.0000000000000091.
29. He R., Yan X., Guo J., Xu Q., Tang B., Sun Q. Recent Advances in Biomarkers for Parkinson's Disease. *Front Aging. Neurosci.* 2018;10:305. doi: 10.3389/fnagi.2018.00305.
30. Ascherio A., LeWitt P.A., Xu K., Eberly S., Watts A. Urate as a predictor of the rate of clinical decline in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2009;66(12):1460–1468. doi: 10.1001/archneurol.2009.247.
31. Kang J., Lu J., Zhang X. Metabolomics-based promising candidate biomarkers and pathways in Alzheimer's disease. *Pharmazie.* 2015;70:277–282. doi: 10.1691/ph.2015.4859.
32. Han X., Rozen S., Boyle S.H., Hellegers C., Cheng H., Burke J.R. et al. Metabolomics in early Alzheimer's disease: identification of altered plasma sphingolipidome using shotgun lipidomics. *PLoS One.* 2011;6(7):e21643. doi: 10.1371/journal.pone.0021643.
33. Whiley L., Sen A., Heaton J., Proitsi P., García-Gómez D., Leung R. et al. Evidence of altered phosphatidylcholine metabolism in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2014;35(2):271–278. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.08.001.
34. Varma V.R., Oommen A.M., Varma S., Casanova R., An Y., Andrews R.M. et al. Brain and blood metabolite signatures of pathology and progression in Alzheimer disease: A targeted metabolomics study. *PLoS Med.* 2018;15(1):e1002482. doi: 10.1371/journal.pmed.1002482.
35. Orešič M., Hyötyläinen T., Herukka S.K., Sysi-Aho M., Mattila I., Seppänen-Laakso T. et al. Metabolome in progression to Alzheimer's disease. *Transl. Psychiatry.* 2011;1:e57. doi: 10.1038/tp.2011.55.

36. Toledo J.B., Arnold M., Kastenmüller G., Chang R., Baillie R.A., Han X. et al. Metabolic network failures in Alzheimer's disease: A biochemical road map. *Alzheimers Dement.* 2017;13(9):965–984. doi: 10.1016/j.jalz.2017.01.020.
37. Wilkins J.M., Trushina E. Application of Metabolomics in Alzheimer's Disease. *Front Neurol.* 2017;8:719. doi: 10.3389/fneur.2017.00719.
38. Trushina E., Dutta T., Persson X.M., Mielke M.M., Petersen R.C. Identification of altered metabolic pathways in plasma and CSF in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using metabolomics. *PLoS One.* 2013;8(5):e63644. doi: 10.1371/journal.pone.0063644.
39. Kaddurah-Daouk R., Rozen S., Matson W., Han X., Hulette C.M. et al. Metabolomic changes in autopsy-confirmed Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):309–317. doi: 10.1016/j.jalz.2010.06.001.
40. Ibáñez C., Simó C., Martín-Álvarez P.J., Kivipelto M., Winblad B. et al. Toward a predictive model of Alzheimer's disease progression using capillary electrophoresis-mass spectrometry metabolomics. *Anal. Chem.* 2012;84(20):8532–8240. doi: 10.1021/ac301243k.
41. Kim H.H., Jeong I.H., Hyun J.S., Kong B.S., Kim H.J., Park S.J. Metabolomic profiling of CSF in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder by nuclear magnetic resonance. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181758. doi: 10.1371/journal.pone.0181758.
42. Cocco E., Murgia F., Loreface L., Barberini L., Poddighe S. et al. 1H-NMR analysis provides a metabolomic profile of patients with multiple sclerosis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2015;3(1):e185. doi: 10.1212/NXI.0000000000000185.
43. Moussallieh F.M., Elbayed K., Chanson J.B., Rudolf G., Piotto M. et al. Serum analysis by 1H nuclear magnetic resonance spectroscopy: a new tool for distinguishing neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2014;20(5):558–565. doi: 10.1177/1352458513504638.
44. Lynch J., Peeling J., Auty A., Sutherland G.R. Nuclear magnetic resonance study of cerebrospinal fluid from patients with multiple sclerosis. *Can. J. Neurol. Sci.* 1993;20(3):194–198.
45. Reinke S.N., Broadhurst D.L., Sykes B.D., Baker G.B., Catz I. et al. Metabolomic profiling in multiple sclerosis: insights into biomarkers and pathogenesis. *Mult. Scler.* 2014;20(10):1396–1400. doi: 10.1177/1352458513516528.
46. Tavazzi B., Batocchi A.P., Amorini A.M., Nociti V., D'Urso S. et al. Serum metabolic profile in multiple sclerosis patients. *Mult. Scler. Int.* 2011;2011:167156. doi: 10.1155/2011/1671560.
47. Pieragostino D., D'Alessandro M., di Ioia M., Rossi C., Zucchelli M. et al. An integrated metabolomics approach for the research of new cerebrospinal fluid biomarkers of multiple sclerosis. *Mol. Biosyst.* 2015;11(6):1563–1572. doi: 10.1039/c4mb00700j.
48. Andersen S.L., Briggs F.B.S., Winnike J.H., Natanzon Y., Maichle S. et al. Metabolome-based signature of disease pathology in MS. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019;31:12–21. doi: 10.1016/j.msard.2019.03.006.
49. Dickens A.M., Larkin J.R., Griffin J.L., Cavey A., Matthews L. et al. A type 2 biomarker separates relapsing-remitting from secondary progressive multiple sclerosis. *Neurology.* 2014;83(17):1492–1499. doi: 10.1212/WNL.0000000000000905.
50. Simone I.L., Federico F., Trojano M., Tortorella C., Liguori M. et al. High resolution proton MR spectroscopy of cerebrospinal fluid in MS patients. Comparison with biochemical changes in demyelinating plaques. *J. Neurol. Sci.* 1996;144(1–2):182–190.
51. Bahado-Singh R.O., Graham S.F., Han B., Turkoglu O., Ziadeh J. et al. Identification of candidate biomarkers of brain damage in a mouse model of closed head injury: a metabolomic pilot study. *Metabolomics.* 2016;12:42. doi: 10.1007/s11306-016-0957-1.
52. Zheng F., Xia Z.A., Zeng Y.F., Luo J.K., Sun P., Cui H.J. et al. Plasma metabolomics profiles in rats with acute traumatic brain injury. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182025. doi: 10.1371/journal.pone.0182025.
53. Posti J.P., Dickens A.M., Orešič M., Hyötyläinen T., Tenovuo O. Metabolomics Profiling As a Diagnostic Tool in Severe Traumatic Brain Injury. *Front. Neurol.* 2017;8:398. doi: 10.3389/fneur.2017.00398.
54. Orešič M., Posti J.P., Kamstrup-Nielsen M.H. et al. Human Serum Metabolites Associate With Severity and Patient Outcomes in Traumatic Brain Injury. *EBioMedicine.* 2016;12:118–126. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.07.015.
55. Servia L., Jove M., Sol J., Pamplona R., Badia M. et al. A prospective pilot study using metabolomics discloses specific fatty acid, catecholamine and tryptophan metabolic pathways as possible predictors for a negative outcome after severe trauma. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2019;27:56. doi: 10.1186/s13049-019-0631-5.
56. Glenn T.C., Hirt D., Mendez G., McArthur D.L., Sturtevant R., Wolahan S. et al. Metabolomic analysis of cerebral spinal fluid from patients with severe brain injury. *Acta Neurochir. Suppl.* 2013;118:115–119. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1434-6_20.
57. Yi L., Shi S., Wang Y., Huang W., Xia Z. et al. Serum Metabolic Profiling Reveals Altered Metabolic Pathways in Patients with Post-traumatic Cognitive Impairments. *Sci. Rep.* 2016;6:21320. doi: 10.1038/srep21320.
58. Pandey R. Metabolomic signature of brain cancer. *Mol. Carcinog.* 2017;56(11):2355–2371. doi: 10.1002/mc.22694.
59. Ahmed K.A., Chinnaiyan P. Applying metabolomics to understand the aggressive phenotype and identify novel therapeutic targets in glioblastoma. *Metabolites.* 2014;4(3):740–750. doi: 10.3390/metabo4030740.
60. Erb G., Elbayed K., Piotto M., Raya J., Neuville A. et al. Toward improved grading of malignancy in oligodendrogliomas using metabolomics. *Magn. Reson. Med.* 2008;59(5):959–965. doi: 10.1002/mrm.21486.
61. Wright A.J., Fellows G.A., Griffiths J.R., Wilson M., Bell B.A. et al. Ex-vivo HRMAS of adult brain tumours: metabolite quantification and assignment of tumour biomarkers. *Mol. Cancer.* 2010;23(9):66. doi: 10.1186/1476-4598-9-66.
62. Chen W., Lou H., Zhang H., Nie X., Lan W. et al. Grade classification of neuroepithelial tumors using high-resolution magic-angle spinning proton nuclear magnetic resonance spectroscopy and pattern recognition. *Sci. China Life Sci.* 2011;54(7):606–116. doi: 10.1007/s11427-011-4193-7.
63. Constantin A., Elkhalel A., Jalbert L., Srinivasan R., Cha S. et al. Identifying malignant transformations in recurrent low grade gliomas using high resolution magic angle spinning spectroscopy. *Artif. Intell. Med.* 2012;55(1):61–70. doi: 10.1016/j.artmed.2012.01.002.
64. Vettukattil R., Gulati M., Sjøbakk T.E., Jakola A.S., Kvernmo N.A. et al. Differentiating diffuse World Health Organization grade II and IV astrocytomas with ex vivo magnetic resonance spectroscopy. *Neurosurgery.* 2013;72(2):186–95. doi: 10.1227/NEU.0b013e31827b9c57.
65. Ballester L.Y., Lu G., Zorofchian S., Vantaku V., Putluri V. et al. Analysis of cerebrospinal fluid metabolites in patients with primary or metastatic central nervous system tumors. *Acta Neuropathol. Commun.* 2018;6(1):85. doi: 10.1186/s40478-018-0588-z.
66. Shao W., Gu J., Huang C., Liu D., Huang H. et al. Malignancy-associated metabolic profiling of human glioma cell lines using 1H NMR spectroscopy. *Mol. Cancer.* 2014;13:197. doi: 10.1186/1476-4598-13-197.
67. Nakamizo S., Sasayama T., Shinohara M., Irino Y., Nishiumi S. et al. GC/MS-based metabolomic analysis of cerebrospinal fluid (CSF) from glioma patients. *J. Neurooncol.* 2013;113(1):65–74. doi: 10.1007/s11060-013-1090-x.
68. Mörén L., Bergenheim A.T., Ghasimi S., Brännström T., Johansson M. et al. Metabolomic Screening of Tumor Tissue and Serum in Glioma Patients Reveals Diagnostic and Prognostic Information. *Metabolites.* 2015;5(3):502–520. doi: 10.3390/metabo5030502.

69. Palanichamy K., Thirumoorthy K., Kanji S., Gordon N., Singh R. et al. Methionine and Kynurenine Activate Oncogenic Kinases in Glioblastoma, and Methionine Deprivation Compromises Proliferation. *Clin. Cancer Res.* 2016;22(14):3513–3523. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2308.
70. de Groot J., Sontheimer H. Glutamate and the biology of gliomas. *Glia.* 2011;59(8):1181–1189. doi: 10.1002/glia.21113.
71. Gordon S.M., Srinivasan L., Harris M.C. Neonatal Meningitis: Overcoming Challenges in Diagnosis, Prognosis, and Treatment with Omics. *Front. Pediatr.* 2017;5:139. doi: 10.3389/fped.2017.00139.
72. Li Z., Du B., Li J., Zhang J., Zheng X., Jia H. et al. Cerebrospinal fluid metabolomic profiling in tuberculous and viral meningitis: screening potential markers for differential diagnosis. *Clin. Chim. Acta.* 2017;466:38–45. doi: 10.1016/j.cca.2017.01.002.
73. Coen M., O’Sullivan M., Bubb W.A., Kuchel P.W., Sorrell T. Proton nuclear magnetic resonance-based metabolomics for rapid diagnosis of meningitis and ventriculitis. *Clin. Infect. Dis.* 2005;41(11):1582–1590.
74. Himmelreich U., Malik R., Kühn T., Daniel H.M., Somorjai R.L. et al. Rapid etiological classification of meningitis by NMR spectroscopy based on metabolite profiles and host response. *PLoS One.* 2009;4(4):e5328. doi: 10.1371/journal.pone.0005328.
75. Subramanian A., Gupta A., Saxena S., Gupta A., Kumar R. et al. Proton MR CSF analysis and a new software as predictors for the differentiation of meningitis in children. *NMR Biomed.* 2005;18(4):213–225.
76. Glickman M.S., Cox J.S., Jacobs W.R. A novel mycolic acid cyclopropane synthetase is required for cording, persistence, and virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol. Cell.* 2000;5(4):717–727.
77. French C.D., Willoughby R.E., Pan A., Wong S.J., Foley J.F. et al. NMR metabolomics of cerebrospinal fluid differentiates inflammatory diseases of the central nervous system. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018;12(12):e0007045. doi: 10.1371/journal.pntd.0007045.
78. Шишкина Е.С., Мухачева М.В., Окулова И.И. Нейрокогнитивные расстройства при ВИЧ-энцефалопатии. *Вят. мед. вестн.* 2018;2:14–17. [Shishkina E.S., Mухacheva M.V., Okulova I.I. Neuro-cognitive disorders in HIV-encephalopathy. *Vyat. Med. Vestn.* 2018;2:14–17. (In Russian)].
79. Anderson A.M., Harezlak J., Bharti A., Mi D., Taylor M.J. et al. Plasma and Cerebrospinal Fluid Biomarkers Predict Cerebral Injury in HIV-Infected Individuals on Stable Combination Antiretroviral Therapy. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2015;69(1):29–35. doi: 10.1097/QAI.0000000000000532.
80. Dickens A.M., Anthony D.C., Deutsch R., Mielke M.M., Claridge T.D. et al. Cerebrospinal fluid metabolomics implicate bioenergetic adaptation as a neural mechanism regulating shifts in cognitive states of HIV-infected patients. *AIDS.* 2015;29(5):559–569. doi: 10.1097/QAD.0000000000000580.
81. Cassol E., Misra V., Dutta A., Morgello S., Gabuzda D. Cerebrospinal fluid metabolomics reveals altered waste clearance and accelerated aging in HIV patients with neurocognitive impairment. *AIDS.* 2014;28(11):1579–1591. doi: 10.1097/QAD.0000000000000303.
82. Munshi S.U., Rewari B.B., Bhavesh N.S., Jameel S. Nuclear magnetic resonance based profiling of biofluids reveals metabolic dysregulation in HIV-infected persons and those on antiretroviral therapy. *PLoS One.* 2013;8(5):e64298. doi: 10.1371/journal.pone.0064298.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ БОЛЕЗНИ. ЧАСТЬ 2. МЫШЕЧНЫЕ ДИСТРОФИИ: КОНЕЧНОСТНО- ПОЯСНЫЕ, ДИСТАЛЬНЫЕ, ОКУЛОФАРИНГЕАЛЬНАЯ И ОКУЛОФАРИНГОДИСТАЛЬНАЯ ФОРМЫ

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

¹Кафедра неврологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

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

Представлены современная классификация (в модификации), клинико-генетические и диагностические характеристики основных типов мышечных дистрофий (конечностно-поясные, дистальные, окулофарингеальная и окулофарингодистальная формы).

Ключевые слова: классификация мышечных дистрофий; клиника и диагностика.

Для цитирования: Казаков В.М., Скоромец А.А., Руденко Д.И., Стучевская Т.Р., Колынин В.О. Наследственные нервно-мышечные болезни. Часть 2. Мышечные дистрофии: конечностно-поясные, дистальные, окулофарингеальная и окулофарингодистальная формы. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(1):13–22. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-1-13-22.

Для корреспонденции: Казаков В.М., e-mail: valerykazakov@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Казаков В.М., e-mail: valerykazakov@mail.ru

Скоромец А.А., e-mail: askoromets@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5884-3110>

Руденко Д.И., e-mail: dmrud_H2@mail.ru

Стучевская Т.Р., e-mail: timamd@gmail.ru

Колынин В.О., e-mail: vkolynin@mail.ru

HEREDITARY NEUROMUSCULAR DISEASES. PART 2. MUSCULAR DYSTROPHIES: LIMB-GIRDLE TYPES, DISTAL, OCULOPHARYNGEAL AND OCULOPHARYNGODISTAL FORMS

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

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

²Department of Neuromuscular Diseases, City Hospital 2, St. Petersburg, Russia

Written of modern classification of muscular dystrophies (in modification), clinical-genetic peculiarities and diagnostics of basic types of muscular dystrophies (limb-girdle types, distal types, oculo-pharyngeal and oculo-pharyngodistal).

Key words: classification of muscular dystrophies; clinic and diagnostic.

For citation: Kazakov V.M., Skoromets A.A., Rudenko D.I., Stuchevskaya T.R., Kolynin V.O. Hereditary Neuromuscular Diseases. Part 2. Muscular Dystrophies: Limb-Girdle Types, Distal, Oculopharyngeal and Oculopharyngodistal Forms. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2020;25(1): 13–22. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-1-13-22.

For correspondence: Kazakov V.M., e-mail: valerykazakov@mail.ru

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Kazakov V.M., e-mail: valerykazakov@mail.ru

Skoromets A.A., e-mail: askoromets@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5884-3110>

Rudenko D.I., e-mail: dmrud_H2@mail.ru

Stuchevskaya T.R., e-mail: timamd@gmail.ru;

Kolynin V.O., e-mail: vkolynin@mail.ru

Received 15.07.19

Accepted 09.09.19

Конечностно-поясные мышечные дистрофии (КПМД)

Этот термин был предложен профессорами Д.Н. Уолтоном и Ф.Д. Нэттрасом в 1954 г. [1]. Болезнь считали клинически гетерогенной, так как она включала различные типы мышечной дистрофии (МД): тазово-бедренные восходящие варианты Эрба, Лейдена и Мебиуса, а также нисходящие лопаточно-плечевые варианты Эрба.

Положение о нозологической принадлежности КПМД значительно изменилось в 1994 г., когда были обнаружены дистрофин-связанные гликопротеины. Дистрофин — интрацеллюлярный субмембранный белок, тесно связан с трансмембранными белками (саркогликаны-альфа, -бета, -гамма и -дельта; дистрогликан-бета, кавеолин др.) и экстрацеллюлярными белками, расположенными в базальной мембране мышечной клетки (дистрогликан-альфа, ламинин и его фракции — ламинин-альфа-1 и -2, -бета-1 и -2, -гамма-1) [1]. Эти белки обеспечивают активный транспорт веществ, в том числе ионов кальция, из экстрацеллюлярного пространства в клетку, а трансмембранные белки (саркогликаны и другие) вместе с дистрофином обеспечивают целостность сарколеммы во время мышечного сокращения.

Мутации в генах, контролирующих дистрофин-связанные белки, приводят к развитию МД, напоминающих по клинической картине МД Дюшенна (МДД) или МД Беккера (МДБ) либо другие типы. Если нарушается синтез дистрофина, то это приводит к исчезновению всех дистрофин-связанных белков. Описано 30 типов КПМД, 8 из них наследуются по аутосомно-доминантному типу, а 22 — по аутосомно-рецессивному типу [2].

В настоящее время картированы на хромосомах гены, контролирующие синтез дистрофин-связанных белков, известны генные продукты и их молекулярные массы, синтезированы антитела к генным продуктам (к дистрофин-связанным белкам). Это обуславливает точную диагностику этих типов МД.

По клиническим признакам КПМД крайне трудно дифференцировать. КПМД являются примером, когда мутации разных генов, локализованных в разных хромосомах, кодирующие разные белки, приводят к развитию сходных клинических фенотипов.

Аутосомно-рецессивные формы КМПД протекают наиболее тяжело, и особенно саркогликанопатии (КМПД 2С–F.), гены которых картированы на хромосомах (табл. 1). Ранее их называли «тяжелая форма МДД с аутосомно-рецессивной передачей» [3]. Начало болезни от 3 до 5 лет, хотя описаны случаи с началом болезни в 36 лет. Первоначально поражаются мышцы тазового пояса и бедер. Причем, в отличие от МДД, тяжелее поражаются мышцы бедер, чем мышцы тазового пояса; на бедрах в равной степени тяжело вовлекаются передняя и задняя группы мышц; рано вовлекаются в процесс мышцы перонеальной группы голени; мышцы плечевого пояса страдают сильнее, чем при МДД: выражены «крыловидные лопатки»; нередко появляются боли в мышцах бедер и голени; сколиоз и контрактуры

выражены слабо. Отсутствует определенная формула псевдогипертрофий мышц. Обычно отмечается только псевдогипертрофия икр; сердечная мышца при большинстве саркогликанопатий (кроме КМПД 2D) вовлекается в процесс. Незначительно поражаются дыхательные мышцы. Мышцы гортани и плотки не поражаются. Больные становятся «колясочными» к 15 годам. Наиболее часто встречается альфа-саркогликанопатия (дефицит адхалина) и она имеет более легкое течение. Наиболее тяжело протекает гамма-саркогликанопатия, но она наблюдается значительно реже. Именно эту форму КПМД ранее называли «тяжелая детская аутосомно-рецессивная МД, напоминающая МДД».

Генетика. Наследование аутосомно-рецессивное. Болезнь проявляется в гомозиготе. При браке двух здоровых гетерозигот 25% детей будут больны, 25% — здоровые и 50% — скрытые носители гена. Имеет значение кровное родство родителей.

Точный диагноз устанавливается при молекулярно-генетических исследованиях — обнаружение мутации в генах, кодирующих саркогликанопатии, а также при иммуноблот-анализе и иммуногистохимических исследованиях с антителами к саркогликанам. У этих больных может вторично уменьшаться или исчезать дистрофин.

Кальпаинопатия (КМПД2А) (МД с контрактурами мышц) [3, 4] наиболее часто (в 40% случаев) встречается среди других аутосомно-рецессивных КПМД. Кальпаин — белок, относящийся к семейству Са-зависимых протеаз, обеспечивающих считывание информации с ДНК на РНК. Он находится в мембранах ядер мышечных клеток, а также в саркоплазме и Z-дисках.

Начало болезни в 4–15 лет. Первые признаки: родители отмечают, что ребенок ходит на носочках. В большинстве случаев процесс начинается с асимптомной слабости мышц живота, тазового пояса — больших ягодичных и подвздошно-поясничных мышц. В результате этого рано усиливается поясничный лордоз, и поэтому больной рано начинает ходить на носочках. На ранней стадии возникают контрактуры икроножных мышц, задней группы мышц бедер, средних ягодичных и мышц, напрягающих широкую фасцию (рис. 1), позднее — двуглавых мышц плеч и сгибателей основных фаланг пальцев рук (рис. 2) и появляются «крыловидные лопатки». Тяжелее поражаются большие ягодичные и абдоминальные мышцы и в меньшей степени — подвздошно-поясничные мышцы. Больной стоит с широко расставленными ногами за счет средних ягодичных мышц. Нередко наблюдаются боли в мышцах. Больному трудно подниматься по лестнице, с пола встает, используя приемы Говерса. Также появляется затруднение бега, подъема по лестнице, вставания со стула. Больной становится «колясочным» в 11–28 лет. Отмечается высокий уровень креатинкиназы в крови (до 10 тыс. международных единиц).

Генетика. Наследование аутосомно-рецессивное. Болезнь проявляется в гомозиготе. Ген картирован в хромосомном районе 15q15. Точный диагноз

Таблица 1

Клинико-молекулярно-генетическая (и биохимическая) классификация конечностно-поясничных мышечных дистрофий (по J.L. Kaplan and D. Hamroun [2])

	ТН	ЛГ	ПГ
КПМД1А	АД	5q31	Миотилин
КПМД1В	АД	1q11	Ламин А/С
КПМД1С (+ синдром ВМ, гиперКК)	АД	3p25	Кавеолин-3
КПМД1Д (с кардиомиопатией)	АД	7q36.2	HSP-40
КПМД1Е (с парезом гортани, глотки и дистальных мышц)	АД	2q35	Десмин
КПМД1F	АД	7q32.1-32.2	Транспортин-3
КПМД1G	АД	4q21	ribonucleo-protein
КПМД1H	АД	3p25.1-p23	
КПМД2А	АР	15q15	Калпаин-3
КПМД2В	АР	2p13	Дисферлин
КПМД2G	АР	17q11-12	Телетонин
КПМД2H	АР	9q31	Е3-убиквитин лигаза
КПМД2I	АР	19q13.3	Фукутин
КПМД2J	АР	2q31	Титин
КПМД2K	АР	9q34	protein Q-monosyl transferasa I
КПМД2L	АР	11p14	Аноктамин
КПМД2M	АР	9q31	Фукутин
КПМД2N	АР	14q24	protein Q-monosyl transferasa
КПМД2O	АР	1p34	protein O-linked-mannose beta 1, 2
КПМДQ	АР	8q24	Плектин
КПМД2R	АР	2q35	Десмин
КПМД2S	АР	4q35	
КПМД2Т	АР	3p21.31	GTP манноза
КПМД2	АР	3p21	Дистрогликан
КПМД2	АР	1q22	D-PMT-полипептид-3
КПМД2	АР	7p21.2	Изопrenoидсинтаза
КПМД2	АР	9p13-p.12	Валозин
КПМД2С, D, E, F — саркогликанопатии			
КПМД2С	АР	13q12	γ-саркогликан 35 kd
КПМД2D	АР	17q12	alpha-саркогликан (адхалин) 50 kd
КПМД2E	АР	4q12	beta-саркогликан 43 kd
КПМД2F	АР	5q33	δ-саркогликан 53 kd

Примечание: ТН — тип наследования, ЛГ — локализация гена, ПГ — продукт гена; kd (килодальтон) — молекулярная масса белка; АД — аутомно-доминантный; АР — аутомно-рецессивный.

Table 1

Clinical molecular-genetic (and biochemical) classification of limb-girdle muscular dystrophies — LGMD (according to J.L. Kaplan and D. Hamroun [2])

	MI	GL	PG
LGMD1A	AD	5q31	myotilin
LGMD1B	AD	1q11	lamin A/C
LGMD1C ((+ VM (venous malformation) syndrome, hyper CK (hyper creatine kinase))	AD	3p25	caveolin-3
LGMD1D (+ cardiomyopathy)	AD	7q36.2	HSP-40
LGMD1E (+ paresis of larynx, pharynx and distal muscles)	AD	2q35	desmin
LGMD1F	AD	7q32.1-32.2	transportin 3
LGMD1G	AD	4q21	ribonucleo-protein
LGMD1H	AD	3p25.1-p23	
LGMD2A	AR	15q15	calpain-3
LGMD2B	AR	2p13	dysferlin
LGMD2G	AR	17q11-12	telethonin
LGMD2H	AR	9q31	E3 ubiquitin ligase
LGMD2I	AR	19q13.3	fukutin
LGMD2J	AR	2q31	titin
LGMD2K	AR	9q34	protein Q-monosyl transferasa I
LGMD2L	AR	11p14	anoktamin
LGMD2M	AR	9q31	fukutin
LGMD2N	AR	14q24	protein Q-monosyl transferasa
LGMD2O	AR	1p34	protein O-linked mannose beta 1,2
LGMDQ	AR	8q24	plectin
LGMD2R	AR	2q35	desmin
LGMD2S	AR	4q35	
LGMD2Т	AR	3p21.31	GTP mannose
LGMD2	AR	3p21	dystroglycan
LGMD2	AR	1q22	D-PMT polypeptide 3
LGMD2	AR	7p21.2	isoprenoid synthase
LGMD2	AR	9p13-p.12	valosin
LGMD2C, D, E, F — sarcoglycanopathies			
LGMD2C	AR	13q12	gamma-sarcoglycan 35 kd
LGMD2D	AR	17q12	alpha-sarcoglycan (adhalin) 50kd
LGMD2E	AR	4q12	beta-sarcoglycan 43kd
LGMD2F	AR	5q33	delta-sarcoglycan 53 kd

Note: MI — mode of inheritance, GL — gene location, PG — product of gene, kd — kilodalton — molecular weight of protein, AD — autosomal dominant, AR — autosomal recessive.

устанавливается при использовании молекулярно-генетических методов и иммуноблоттинге с антителами к кальпаину. Иммуноблоттинг дает количественную оценку содержания кальпаина. Фенотипически кальпаинопатия напоминает МД Эмери–Дрейфуса I и II типов, при которых белок эмерин и ламин A/C соответственно локализованы в ядерных мембранах, а также миопатию Бетлема. При всех этих формах мышечные контрактуры сильно выражены. Однако при кальпаинопатии, в отличие от МД Эмери–Дрейфуса, отсутствует кардиомиопатия с нарушением проводимости и блокадой сердца. Может наблюдаться вторичное уменьшение (исчезновение) кальпаина и при других миодистрофиях (финский дистальный тип Удда — белок титин и дистальный тип Миоши — белок дисферлин).

Дисферлинопатия (КПМД2В). Белок дисферлин локализован в плазматической мембране миофибрилл. Он обеспечивает кальций-зависимое связывание аннексинов A1 и A2 с сарколеммой и регенерацию мышечных волокон. Ген дисферлина находится в хромосомном районе 2p21.3. Обнаружено около 21 мутации в гене дисферлина. Интересно, что мутации в одном и том же гене дисферлина приводят к развитию разных фенотипов: проксимальной КПМД2В и дистальной МД Миоши и конгениталь-

ных форм с новым фенотипом [5]. Начало проксимальной КПМД2В — между 17 и 23 годами с мышц тазового пояса и бедер. Отмечается распространение атрофий на мышцы голени. Наблюдается затруднение бега, ходьбы, стояния на носках. Для диагностики используются молекулярные методы, а также иммуноблоттинг и иммуногистохимические исследования с антителами к дисферлину.

В 2007 г. был опубликован необычный случай дисферлинопатии (КПМД2В) [6]. У девочки 14 лет в течение нескольких месяцев появилось болезненное увеличение икр. Боли усиливались при беге. При исследовании обнаружено затвердение и увеличение размера икроножных мышц с их легкой контрактурой, которая затрудняла разгибание стоп. При пальпации отмечалась индурация мышц бедер. Пальпация их была безболезненной. Слабости и миотонических феноменов — появления ровика в мышцах при перкуссии — не было. КК 17 000 МЕ. При МРТ в режиме T2 ВИ выявлен гиперинтенсивный сигнал в икроножной мышце — признак воспаления. При биопсии мышцы обнаружены атрофия волокон, центральные ядра, некротические мышечные волокна и выраженная клеточная инфильтрация (признаки воспаления). Анализ ДНК — компауд гетерозигота — две мутации в двух аллелях гена дис-



Рис. 1. Больной стоит на носках, широко расставив ноги, вследствие контрактуры мышц задней группы голени, задней группы бедер и отводящих мышц бедер
Fig. 1. The patient is standing on the toes, legs wide apart due to muscle contractures of posterior groups of lower legs, posterior groups of the thighs and abductors of thighs muscles

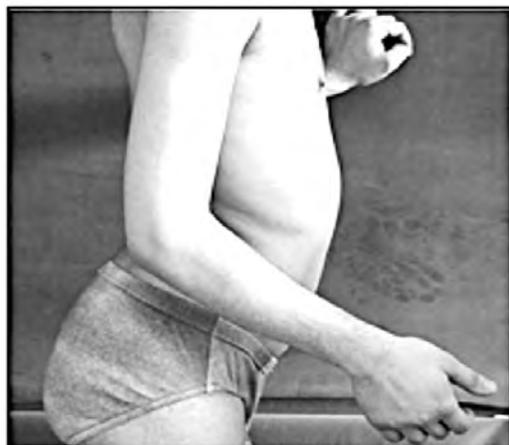


Рис. 2. Контрактура двуглавых мышц правого плеча, пястно-фалангеальных и межфалангеальных суставов
Fig. 2. Contractures of the right biceps brachia muscles, flexors of metacarpophalangeal and interphalangeal joints

ферлина. Необычный фенотип КПМД2В у гетерозиготы объясняли наличием двух мутаций (болезнь обычно проявляется в гомозиготе). Описаны также два необычных случая дисферлиновой миопатии, фенотипически напоминающей полимиозит [7]. Иммуноблот-анализ подтвердил отсутствие у больных дисферлина. Описан также случай дисферлинопатии (гомозигота с дефицитом дисферлина) с тяжелой жировой дегенерацией мышцы, выпрямляющей позвоночник, в поясном и грудном отделах без развития камптокормии.

Телетонинопатия (КПМД2G). Белок телетонин — саркомерный белок, локализован в Z-дисках и связан с альфа-актином. Болезнь начинается в раннем детстве. Поражаются проксимальные и дистальные мышцы ног. Легкая слабость мышц плечевого пояса. Появляются свисающие стопы, гипертрофия икроножных мышц и болезненные крампи. Процесс распространяется также на проксимальные отделы рук и плечевой пояс. К 18 годам больные становятся «колясочными». Ген картирован в хромосомном районе 17q11. Для диагностики используется иммуногистохимический метод с антителами к телетонину. Отмечается клиническое сходство с полимиозитом, который устойчив к лечению кортикостероидами. Описана миофибрилярная миопатия с избыточным накоплением телетонина в саркоплазме [8].

Аутосомно-доминантные КПМД

КПМД1А. Миотилинопатии. Ген картирован в хромосомном районе 5q31. Белок миотилин — саркомерный белок, связанный с альфа-актином и локализован в Z-диске. Это болезнь взрослых со средним возрастом начала в 27 лет с поражения мышц бедер, а затем плечевого пояса. Встречаются фенотипы болезни, когда поражаются язык (дизартрия), голосовые связки (дисфония), то есть развивается миогенный бульбарный паралич. Коленные и рефлексы с двуглавых мышц плеч рано снижаются. Наблюдаются также дистальные формы миотилиновой миопатии.

Описана семья, в которой болезнь начиналась в позднем возрасте (50–60 лет) у пробанда с вовлечения дистальных мышц, а у его сестры с мышц тазового пояса. У пробанда (60 лет) были жалобы на миалгии и крампи в мышцах ног. При осмотре обнаружено, что больной не может стоять на носках. Ахилловы рефлекс отсутствовали. Через 2 года появился степпаж. В дальнейшем процесс распространился на мышцы тазового пояса, проксимальные и дистальные отделы рук. Одинаково были вовлечены сгибатели и разгибатели пальцев рук. Спустя 10 лет больной не мог поднять руки выше головы и не мог поднести правую руку ко рту. У родной сестры пробанда мышцы тазового пояса страдали сильнее, чем дистальные. У обоих больных не было поражения мышц гортани, языка и сердца. Голос оставался громким, не было дизартрии. Ген картирован в хромосомном районе 5q31. Для диагностики используют молекулярные (анализ ДНК) и иммуногистохимические методы с антителами к миотилину.

КПМД1В. Ламинопатия. Белок ламин А/С, локализован в мембране мышечных ядер. У половины пациентов болезнь начинается в детском возрасте со слабости проксимальных групп мышц нижних конечностей. Позднее развиваются контрактуры в области локтевых суставов и ахилловых сухожилий. Нет контрактуры мышцы, выпрямляющей позвоночник. Как правило, тяжело страдает сердечная мышца: атриовентрикулярный блок проведения, аритмии, брадикардия, синкопе и внезапная смерть. Эта аутосомно-доминантная (АД) форма МД фенотипически напоминает аутосомно-рецессивные (АР) и АД-мышечные дистрофии Эмери–Дрейфуса. Ген картирован в хромосомном районе 1q11-q21. Предполагается, что АД КПМД1В и АД-мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса вызваны аллельными генами.

КПМД1С. Кавеолинопатия. Белок кавеолин-3 — мышечный сарколеммальный белок из семейства кавеолинов. Эти белки локализованы в мышечной плазматической мембране (в специальных кавеолах — везикулярные инвагинации плазматической мембраны скелетной и сердечной мышцы) и связаны с дистрофин-гликопротеиновым комплексом. Роль кавеолинов заключается в фиксации мембраны к миофибриллам. Кроме того, кавеолины, в том числе кавеолин-3, который находится в мышечной клетке, блокируют рецепторы миостатина, который в свою очередь блокирует миогенез. При нарушении синтеза кавеолина-3 усиливается действие миостатина, с чем связана атрофия и слабость мышц [9]. Начало болезни в 5 лет с крампи при физической нагрузке, миалгий в покое и после нагрузки, легкой/умеренной слабости проксимальных и дистальных мышц и гипертрофии икроножных мышц. Отмечается затруднение бега, подъема по лестнице и вставание по Говерсу. Ген картирован в хромосоме 3p35.

Мутация в гене кавеолин-3 приводит также к развитию других клинических фенотипов МД — наследственной асимптоматической гиперКФКемии, аутосомно-доминантной болезни «волнующихся мышц» (при перкуссии мышцы в ней возникают волнообразные сокращения, а при игольчатой ЭМГ — биоэлектрическое молчание), дистальной миопатии и семейной гипертрофической кардиомиопатии [10]. По-видимому, это аллельные болезни.

В Англии [11] описаны две новые аутосомно-доминантные мутации кавеолина. Авторы наблюдали различные фенотипы в одной семье. Изучено 10 больных. Ведущим симптомом была миалгия, у 50% больных она явилась причиной обращения к врачу. Миалгии объясняли нарушением метаболизма глюкозы в мышце и изменения в анаэробном гликолизе. У больных находили снижение активности кавеолина-3 и фосфофруктокиназы, что могло быть причиной миалгий (как при гликогенозе 7).

Мышечная слабость была только у 6 больных, тогда как синдром «волнующихся мышц» был у 8 больных, из них у 4 больных мышечная слабость отсутствовала. Чаще наблюдалась слабость в дистальных отделах ног (больные с трудом могли стоять на носках). Почти у всех отмечалась легкая гипертрофия

отдельных мышц, чаще икроножных. У всех больных отмечалось повышение креатинкиназы (КК) в 9 раз выше нормы (у 6 человек) и даже в 30 раз (1 или 2 больных). Об асимптомной гиперКФКемии авторы ничего не сообщают.

В Германии описана большая семья с кавеолинопатией с аутосомно-доминантным типом наследования, в которой также отмечались различные фенотипы, а именно: болезнь «волнующихся мышц», дистальная миопатия и КПМД1С. В литературе имеется сообщение о семье с аутосомно-рецессивным типом наследования КПМД1С.

Для диагностики используются иммуногистохимические, иммуноблоттинг и молекулярные методы. При иммуногистохимическом исследовании обнаруживают отсутствие в мышце кавеолина-3 и вторичное снижение дисферлина. Содержание дистрофина в норме.

Согласно данным литературы, считается, что впервые дистальная миопатия была открыта В.Р. Говерсом в 1902 г. Анализ литературы показывает, что В.К. Рот ранее, в 1885 г., описал дистальный тип МД под названием «периферическая мышечная сухотка, типичные и атипичные (переходные) формы» [12].

В настоящее время выделены семь основных типов дистальных мышечных дистрофий, из которых пять наследуются по типу АД и два по типу АР. Всего описано 17 вариантов дистальных миопатий (13 АД и 4 АР)

Аутосомно-доминантные типы ДМД

Тип Веландер с поздним началом у взрослых.

Л. Веландер в 1951 г. опубликовала монографию об этой болезни, в которой привела данные о 249 больных [13].

Таблица 2

Классификация дистальных мышечных дистрофий (в модификации) [2]

	ТН	ЛГ	ПГ
a. Тип Welander (с поздним началом у взрослых)	АД	2p13	Типа 1 протеин
b. Тип Udd Finnish tibial	АД	2q31	Титин
c. Тип Markesbery, Griggs протеин (с поздним началом)	АД	10q22	ZASP
d. Тип (Nonaka) (с вакуолями в оправе или миозит с включен. тельцами)	АР АР	9p12 2p14	Глюкозамин Дисферлин
e. Тип Miyoshi (у взрослых)	АД	14q11.2	Миозин
f. Тип Laing (с началом в 4–25 лет)	АД	5q31	Матрин 3
g. Дистальный тип с вовлечением гортани и глотки	АД	19,p13	РНК-связывающий протеин
h. Окуло-фарингеальный тип	АД	14q11-q13	PABP2
i. Окуло-фаринго-дистальный тип	АД, АР	5q31	

Примечание: ТН — тип наследования, ЛГ — локализация гена, ПГ — продукт гена; kd (килодальтон) — молекулярная масса белка; АД — аутосомно-доминантный; АР — аутосомно-рецессивный.

Table 2

Classification of distal muscle dystrophies (modification) [2]

	MI	GL	PG
a. Welander type (late start in adults)	AD	2p13	Type-1 protein
b. Udd Finnish tibial type	AD	2q31	titin
c. Markesbery, Griggs type protein (late start)	AD	10q22	ZASP
d. (Nonaka) type (with rimmed vacuoles or myositis with included bodies)	AR AR	9p12 2p14	glucosamine dysferlin
e. Miyoshi type (in adults)	AD	14q11.2	myosin
f. Laing type (starts at the age of 4–25)	AD	5q31	matrine 3
g. Distal type involving the larynx and the pharynx	AD	19,p13	RNA binding protein
h. Oculo-pharyngeal type	AD	14q11-q13	PABP2
i. Oculo-pharyngo-distal type	AD, AR	5q31	

Note: MI — mode of inheritance, GL — gene location, PG — product of gene; kd (kilodalton) — molecular weight of protein; AD — autosomal dominant; AR — autosomal recessive.

Клиника. Начало болезни в среднем в 40–60 лет. Однако болезнь может начаться в 7–80 лет. Первые жалобы связаны с затруднением выполнения мелких действий пальцами рук (счет монет, застегивание пуговиц, чистка картофеля и т.д.). Это объясняется характерной локализацией мышечной слабости и атрофий. Вовлекаются мышцы возвышения большого пальца и мизинца, а также межкостные мышцы (рис. 3). Позднее поражаются разгибатели основных фаланг пальцев и разгибатели кистей. В дальнейшем процесс распространяется на перонеальную группу мышц голени (рис. 4). На поздней стадии болезни могут вовлекаться сгибатели пальцев рук и ног, а также сгибатели кистей и стоп. В течение длительного времени такая дистальная локализация поражений сохраняется. У некоторых больных процесс может распространяться на мышцы плечевого и тазового пояса, но степень их поражения будет значительно меньше. Глубокие рефлексy исчезают по мере атрофии мышц. Наблюдается псевдогипертрофия икроножных мышц. Болезнь медленно прогрессирует, больные долгое время сохраняют трудоспособность.

Генетика. Наследственность аутосомно-доминантная с полной пенетрантностью мутантного гена. Ген картирован в хромосомном районе 2p13. Ген расшифрован, мутантный продукт — TIA1 протеин.

Тиббиальная мышечная дистрофия Удда (финский тип). Начало в зрелом возрасте (после 35 лет). Отмечается избирательная слабость сначала передних большеберцовых мышц и позднее — длинных разгибателей пальцев ног (короткий разгибатель сохраняется). В течение очень длительного времени эта формула мышечной слабости сохраняется без генерализации. Однако на поздней стадии болезни возможно поражение *m. quadriceps femoris*. Продолжительность жизни не уменьшается, больные сохраняют способность к самостоятельному передвижению.

Наследственность аутосомно-доминантная. Ген картирован в хромосомном районе 2q31. Мутантный белок — титин. Вторично нарушается синтез кальпаина-3 [14].

В 2008 г. описаны две новые семьи из Испании и две из Франции с тиббиальной МД с более тяжелым течением болезни. Наряду с выраженным поражением перонеальной группы мышц наблюдалось вовлечение задней группы мышц голени и тяжелое поражение задней группы мышц бедер. У некоторых больных отмечалось затруднение поднимания с корточек и по лестнице. Обнаружены три новые мутации в гене титина. Разницу фенотипов между случаями, описанными В. Udd и другими авторами, объясняли различными мутациями (Mех 5 и Мех 6) [14, 15]. Мутации в одном и том же гене с нарушением синтеза сходного белка вызывают разные фенотипы.

Мышечная дистрофия Маркесбери–Григгса. В 1974 г. описано 6 больных. Начало в возрасте 43–51 год с поражения мышц переднего ложа голени с последующим вовлечением мелких мышц кистей и разгибателей пальцев рук. Мышцы лица, шеи, бульбарные мышцы, туловища и сердца не страдают. Те-

чение медленно прогрессирующее. Имеет сходные клинические проявления с МД Удда. Ген картирован в 10q22, мутантный ген — ZASP-ген и продукт гена — ZASP-белок.



Рис. 3. Дистальная МД. Затруднено собирание монет из-за тяжелой слабости мышцы *flexor pollicis brevis* (наблюдение В.М. Казакова)

Fig. 3. Difficulty in collecting coins due to severe weakness of *flexor pollicis brevis* muscle



Рис. 4. Больной не может встать на пятки из-за слабости мышц *tibialis anterior* и *extensor digitorum longus*

Fig. 4. The patient cannot stand on the heels due to the weakness of *tibialis anterior* and *extensor digitorum longus*

Дистальная миопатия Лейна. Редкая болезнь. Описана большая семья из Австралии с аутосомно-доминантным наследованием на протяжении трех поколений. Возраст начала болезни 4–25 лет. Отмечается избирательная слабость разгибателей пальцев ног и стоп («свисающие» стопы), сгибателей шеи, атрофия и слабость грудино-ключично-сосцевидных мышц с последующим вовлечением разгибателей пальцев рук. Относительно сохранными остаются мышцы предплечий, включая сгибатели кистей. Проксимальные мышцы тазового пояса и бедер могут поражаться в легкой или умеренной степени. У некоторых больных отмечались «крыловидные» лопатки. Течение болезни мягкое. При гистологическом исследовании отсутствовали вакуоли «в оправе». Вакуоли «в оправе», содержащие амилоид, выявляемые при окраске по Гомори трихром (вакуоль окружена кольцом красного цвета, а при окраске гематоксилин-эозином — кольцо имеет базофильное окрашивание), и включения в виде эозинофильных телец описаны при разных типах миопатий.

Диагноз был подтвержден с помощью ЭМГ, МРТ мышц ног и ДНК-анализа. Анализ сцепления позволили локализовать локус MPD1 в хромосомном районе 14q11.2- q13. Мутантный белок — миозин.

Аутосомно-рецессивные типы ДМД

Тип Миоши с ранним началом у взрослых. Болезнь начинается в возрасте 15–25 лет с поражения икроножных и камбаловидных мышц [16]. Появляется затруднение ходьбы («шаркающая» походка), бега, спуска по лестнице. Больной не может стоять на носках, но хорошо стоит на пятках, так как перонеальная группа мышц долго остается интактной. Больные не могут танцевать (кружиться в вальсе). Позднее вовлекаются четырехглавые мышцы бедер (рис. 5), большие ягодичные, мышцы плечевого по-

яса и плеч. Мышцы кистей и шеи могут сохраняться. У 50% больных наблюдается асимметрия мышечной слабости. Рефлексы на ногах постепенно исчезают. На ЭМГ — смешанный характер изменений (повышена активность при введении иглы, различная денервационная активность в покое, быстрое рекрутирование коротких ПДЕ).

Генетика. Ген миопатии Миоши картирован в хромосомном районе 2p12-14. В этой же области картирован ген КПМД2В. Вероятно, эти болезни обусловлены аллельными генами. Этот ген обеспечивает синтез белка дисферлина. Вторично нарушается синтез кальпаина. Для диагностики используют иммуногистохимический и молекулярный (анализ ДНК) методы, а также МРТ и КТ мышц ног (см. рис. 5).

Дистальная мышечная дистрофия с вакуолями «в оправе» (тип Нонака). В настоящее время эта форма описывается под разными названиями: GNE Myopathy (GNEM), Hereditary Inclusion Body Myopathy (HIBM), Quadriceps-Sparing Myopathy (QSM), Distal Myopathy with Rimmed Vacuoles (DMRV), Nonaka Myopathy, and Inclusion body Myositis type 2 (IBMType 2). Начало болезни в 20–30 лет с поражения передних большеберцовых мышц. Через 1–4 года появляется «вялое свисание» стоп. Процесс быстро распространяется на заднюю группу мышц бедер и подвздошно-поясничные мышцы. Четырехглавые мышцы бедер сохраняются. Трудно становится подниматься по лестнице. Отмечается вставание по Дюшенну–Говерсу. В дальнейшем присоединяется слабость сгибателей шеи, плечевого пояса и кистей. Через 13 лет от начала болезни больные не могут самостоятельно поворачиваться и вставать с кровати и становятся «колясочными».

Генетика и морфология. Ген GNE, ответственный за развитие болезни, картирован в хромосомном районе 9p12-p12. Мутантный бе-

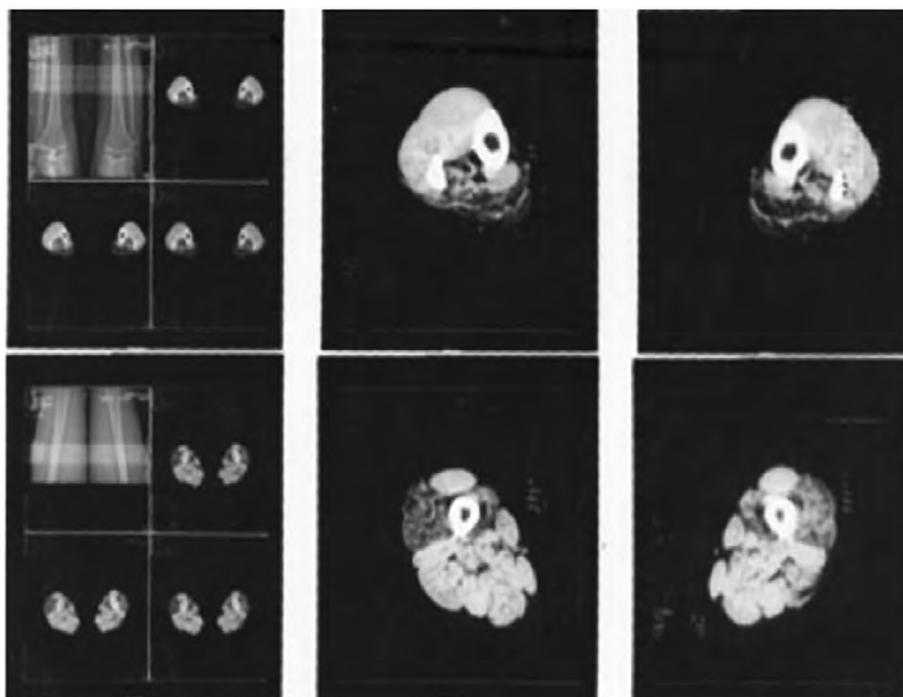


Рис. 5. КТ: жировая дегенерация икроножных и камбаловидных мышц голени (рис. сверху) и четырехглавых мышц бедра (рис. внизу)

Fig. 5. CT: steatosis of gastrocnemius and soleus muscles of the lower legs (fig. at the top) and quadriceps femoris muscles (fig. at the bottom)

лок — гликозамин (UDP-N-acetyl)-2-epizamine/N-acetylmannosaminekinase. При мышечной биопсии обнаруживают характерные признаки в мышечных волокнах — вакуоли «в оправе», содержащие амилоид, выявляемые при окраске по Гомори трихром и включения в виде эозинофильных телец, а также наличие трубчато-нитевидных включений в ядрах мышечных клеток, которые видны при электронной микроскопии. N. Sunohara и соавт. [17] полагают, что наличие вакуолей «в оправе» и нитевидных включений в ядре является специфическим морфологическим признаком для описанной ими дистальной миопатии. Однако такие изменения имеются также при дистальной миопатии Веландер, при митохондриальной миопатии и спорадическом миозите с включенными тельцами, дистальной МД с поражением голосовых связок и глотки и при окулофарингеальной МД.

Окулофарингеальная мышечная дистрофия.
Клиника. Начало болезни в 50–60 лет с постепенно нарастающего птоза, который нередко сочетается с легкой дисфагией. Прогрессирующий птоз ограничивает поля зрения. Больной компенсаторно напрягает лобную мышцу и разгибает шею, так что голова запрокидывается назад (поза Гетчинсона). В поздней фазе болезни развивается почти полный птоз. Постепенно появляется ограничение движения глазных яблок, имеется кратковременная диплопия, которая сменяется наружной офтальмоплегией. Внутренние глазные мышцы и острота зрения никогда не страдают [18].

Птоз обычно бывает первым симптомом болезни, но нередко раньше отмечается затруднение глотания сначала твердой, а затем жидкой пищи. Появляется поперхивание. Может наступить истощение больного и даже «голодная» смерть из-за невозможности глотания. Ограничивается подвижность нёба. Глоточный рефлекс снижен. Развивается трахеобронхит и пневмония. Сокращения глотки и пищевода ослаблены. Дисфагия сопровождается назолалией, вовлечением языка и мышц гортани (миогенный бульбарный паралич). В легкой степени поражаются мимические мышцы, височная и собственно жевательные (когда птоз уже явный). Атрофия мышц шеи, плеч, бедер и ягодиц обычно возникает намного позже. Сухожильные рефлексы снижаются и постепенно исчезают.

При гистологическом исследовании биоптата мышцы находят вакуоли «в оправе». При окраске по Гомори вакуоли окружены кольцом красного цвета, а при окраске гематоксилин-эозином кольцо имеет базофильную окраску. При электронной микроскопии в мышечных ядрах выявляются трубчато-нитевидные включения.

Генетика. Наследование аутосомно-доминантное с полной пенетрантностью и сильно варьирующей экспрессивностью гена, который картирован в хромосомном районе 14q11. Этот ген обеспечивает синтез полиаденил-связывающего протеина-2. Мутация в гене заключается в увеличении числа (экспансии) короткого повтора GCG от 8 до 12.

В контрольной популяции число GCG повторов не больше 6. Описана женщина компауд-гетерозигота, у которой в гене PABP2 отмечались различные экспансии триплетов GCG (9 и 7). Для диагностики болезни используется молекулярно-генетический метод (обнаружения экспансии GCG-повторов).

Окулофарингодистальная мышечная дистрофия. Описаны редкие аутосомно-доминантные (в Японии) и аутосомно-рецессивные (в Нидерландах) случаи болезни. Аутосомно-доминантная форма более доброкачественная.

Начало в возрасте 35–60 лет. Наблюдается асимметричная слабость мышц голени и кистей в сочетании с дисфагией и дисфонией [19]. Аутосомно-рецессивная форма протекает более тяжело. Начало в возрасте 15–25 лет с двухсторонней слабости передних большеберцовых мышц или птоза. В последующем развиваются дистальные парезы рук, затруднение глотания, ограничение движений глазных яблок во все стороны и слабость мышц лица. Характерный признак — тяжелое поражение мимических мышц, выраженное ограничение движений глазных яблок и птоз. У таких больных описано «миопатическое» лицо. Мышечная слабость постепенно распространяется от дистальных отделов рук и ног к проксимальным, так что через 25 лет больные стали «колясочными». Поражение мышц глотки менее значительно, чем при окулофарингеальной мышечной дистрофии. Таким образом, окулофарингодистальная дистрофия клинически протекает тяжелее. Имеются вакуоли «в оправе», но нет нитевидных ядерных включений. Ген картирован в 5q31. Не найдено мутации в гене PABP2. Таким образом, это, по-видимому, самостоятельная нозологическая форма, отличная от окулофарингеальной.

P.S. В 2019 г. классификация наследственных нервно-мышечных болезней была переиздана с увеличением числа различных молекулярных вариантов; в частности, конечностно-поясных типов МД было описано 48 (13 АД и 35 AP), а дистальных типов МД — 21 (16 АД и 5 AP), см. [20].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bushby K., Beckmann R. Workshop about pathogenesis of disferlinopathy, caveolinopathy, calpainopathy. *Neuromuscul. Disord.* 2003;13(1):80–90.
2. Kaplan J.L., Hamroun D. Gene table of monogenic neuromuscular disorders (nuclear genome only). *Neuromuscul. Disord.* 2014;24(12):1127–1153.
3. Ozawa E., Noguchi S., Mizuno et al. From dystrophinopathy to sarcoglycanopathy: evolution of a concept of muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 1998;21(4):421–428.
4. Kazakov V., Muntoni F., Dubowitz V. et al. Calpainopathy. Report of a case from Russia. Abstract. XXXTH Oxford Symposium on muscle disease, Department of Neuropathology and neurology, Oxford, UK, 22-23 July 2005.

5. Paradas C., Conzalez-Quereda L., De Luna N. et al. A new phenotype of dyspherlinopathy with congenital onset. *Neuromuscul. Disord.* 2009;19(1):21–25.
6. Diers A., Carl M., Stoltenburg-Didinger G. et al. Painful enlargement of the calf muscles in limbs girdle muscular dystrophy type 2B (LGMD2B) with a novel compound heterozygous mutation in DYSF. *Neuromuscul. Disord.* 2007;17(2):157–162.
7. Angelini C., Grisold W., Nigro V. Diagnosis of protein analysis of disferlinopathy in two patients mistaken as polymyositis. *Acta Myol.* 2011;XXX:185–187.
8. Olive M., Shatunov A.Q., Gonzalez L. et al. Transcription-terminating in telethonin causing autosomal recessive muscular dystrophy type 2C in European patient. *Neuromuscul. Disord.* 2008;18(12):929–933.
9. Ohsawa Y., Okada A., Kuga A. et al. Caveolin-3 regulates myostatin signaling. Mini-review. *Acta Myol.* 2008;XXVII:19–24.
10. Harriet P.Lo., Bertini E., Mirabella M. et al. Mosaic caveoline-3 expression in acquired rippling muscle disease without evidence of myasthenia gravis or acetylcholine receptor antibodies. *Neuromuscul. Disord.* 2011;21(3):194–203.
11. Aboumoussa A., Hoogendijk J., Charlton R. et al. Caveolinopathy—New mutations and additional symptoms. *Neuromuscul. Disord.* 2008;18(7):572–578.
12. Kazakov V.M., Rudenko D.I. Stuchevskaya T.R. Vladimir Karlovich Roth (1848–1916): the founder of neuromuscular diseases studies in Russia. *Acta Myol.* 2014;33(1):34–42. (Cited in Scopus).
13. Welander L. Myopathia distalis tarda hereditaria 249 examined cases in 72 pedigrees Stockholm: Esselte aktiebolag. 1951, 124 p.
14. Udd B. Distal myopathy. In: Handbook of Clinical Neurology (Mastaglia, Hilton Jones ed.). 2007;86:216–241.
15. Hackman P., Marchand S., Sarparanta J. et al. Truncating Mutations in c-terminal titin may cause more severe tibial muscular dystrophy (TMD). *Neuromuscul. Disord.* 2008;18(12):922–928.
16. Somer H., Udd B. Distal myopathies. In: Neuromuscular Disorders: Clinical and Molecular Genetics (Ed. A.E.H. Emery), Chichester: Wiley; 1998:181–201.
17. Sunohara N., Nonaka I., Kamei N. et al. Distal myopathy with rimmed vacuole formation. *Brain.* 1989;112:65–83.
18. Bouchard J-P., Brais B., Tome F.M.S. Oculopharyngeal muscular dystrophy. In: Neuromuscular Disorders: Clinical and Molecular Genetics (Ed. A.E.H. Emery), Chichester: Wiley; 1998:157–174.
19. Thevathasan W., Squier W., MacIver D.H. et al. Oculopharyngodistal myopathy — A possible association with cardiomyopathy. *Neuromuscul. Disord.* 2011;21:121–125.
20. Bonne G., Rivier F., Hamroun D. Gene table of monogenic neuromuscular disorders (nuclear genome only). *Neuromuscul. Disord.* 2019;29(12):980–1018.

Поступила 15.07.19
Принята к печати 09.09.19

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

БОТУЛИНОТЕРАПИЯ ПРИ НЕВРОПАТИИ ЛИЦЕВОГО НЕРВА

Завалий Л.Б., Петриков С.С., Рамазанов Г.Р., Чехонацкая К.И.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Невропатия лицевого нерва приводит к грубым нарушениям, в том числе выраженному эстетическому дефекту, который болезненно воспринимается пациентом и социально его дезадаптирует. Одним из новых эффективных методов лечения невропатии лицевого нерва является применение ботулинического токсина типа А. Ботулинотерапия проводится как в остром периоде заболевания для улучшения симметрии, восстановления функции мышц пораженной стороны, профилактики развития контрактур, так и в хронической стадии — с той же целью, а также для коррекции синкинезий. Ботулинотерапия может рассматриваться и с позиции эстетической коррекции, поскольку является альтернативой пластическим операциям. С целью устранения лагофталма и препятствия развитию офтальмологических осложнений инъекции ботулинического токсина могут проводиться в мышцу, поднимающую верхнее веко, вызывая временный обратимый медикаментозный птоз. Определен круг вопросов, требующих уточнения.

Ключевые слова: невропатия лицевого нерва; паралич Белла; ботулинический токсин типа А; асимметрия лица; синкинезии.

Для цитирования: Завалий Л.Б., Петриков С.С., Рамазанов Г.Р., Чехонацкая К.И. Ботулинотерапия при невропатии лицевого нерва. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(1):23–28. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-1-23-28.

Для корреспонденции: Завалий Л.Б., e-mail: ZavaliiLB@sklif.mos.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Завалий Л.Б., e-mail: ZavaliiLB@sklif.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8572-7094>

Петриков С.С., e-mail: PetrikovSS@sklif.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>

Рамазанов Г.Р., e-mail: RamazanovGR@sklif.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6824-4114>

Чехонацкая К.И., e-mail: k.chekchon@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2763-0320>

BOTULINUM THERAPY IN FACIAL NERVE NEUROPATHY

Zavaliy L.B., Petrikov S.S., Ramazanov G.R., Chekhonatskaya K.I.

State budgetary health institution of Moscow «Research Institute of Emergency Care named after N.V. Sklifosovsky Moscow Board of Health», Moscow, Russia

Facial neuropathy leads to gross functional disorders, which is manifested by an aesthetic defect. Face distortion may be social disadvantage of the patient. One of the new, effective and promising methods of treatment of facial neuropathy is injections of botulinum toxin type A in the facial muscles. Therapy with botulinum toxin is used both in the acute period of the disease to improve symmetry, restore muscle functions of the affected side, prevent the development of contractures, and in the chronic period — for the same purpose, as well as for the correction of synkinesias. The method can be considered as aesthetics, because it is an alternative to plastic surgery. In order to eliminate lagophthalmos and prevent the development of ophthalmic complications, injections can be carried out in the muscle that raises the upper eyelid, causing temporary reversible drug ptosis. The range of issues for study is defined.

Keywords: facial neuropathy; Bell palsy; botulinum toxin type A; facial asymmetry; synkinesis.

For citation: Zavaliy L.B., Petrikov S.S., Ramazanov G.R., Chekhonatskaya K.I. Botulinum Therapy in Facial Nerve Neuropathy. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskiy Zhurnal)*. 2020;25(1):23–28. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-1-23-28.

For correspondence: Zavaliy L.B., e-mail: ZavaliiLB@sklif.mos.ru

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Zavaliy L.B., e-mail: ZavaliiLB@sklif.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8572-7094>

Petrikov S.S., e-mail: PetrikovSS@sklif.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>

Ramazanov G.R., e-mail: RamazanovGR@sklif.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6824-4114>

Chekhonatskaya K.I., e-mail: k.chekchon@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2763-0320>

Received 25.10.19

Accepted 08.12.19

Невропатия лицевого нерва (ЛН) является заболеванием, значительно изменяющим лицо, вызывающим функциональные, эстетические, психологические расстройства, болезненно воспринимается пациентом [1, 2]. При развитии острой невропатии ЛН появляется асимметрия лица из-за пареза и/или плегии мимических мышц вовлеченной (ипсилатеральной, пораженной, «парализованной») стороны. Условно здоровая (контралатеральная) сторона компенсаторно включается в работу, с течением времени становится гиперактивной, мимические мышцы находятся в состоянии постоянного напряжения, сокращения, укорачиваются, гипертрофируются, развиваются контрактуры, что ухудшает состояние пораженной стороны, усиливает перерастяжение мимических мышц. Асимметрия лица усугубляется. Выраженный парез мышц приводит к нарушению артикуляции, речи, а также не смыкается глазная щель, появляется слезоточивость или сухость глаза. При определенном уровне поражения ЛН развиваются расстройства вкуса, слуха и другие симптомы. Со временем при неправильном восстановлении нерва могут появиться произвольные движения разной степени выраженности (синкинезии), а спазм мышц и контрактуры приводят к развитию болевого синдрома [3–9]. Невропатия ЛН может быть идиопатической (паралич Белла) или являться следствием травм, объемных образований, инфекций, метаболических нарушений, генетических заболеваний и т.д. Патология чаще развивается у лиц молодого возраста в среднем у 20–32 на 100 000 человек в год в общей популяции [7, 10, 11]. Современное лечение невропатии ЛН включает медикаментозные, немедикаментозные и хирургические способы. Одним из новых, эффективных и перспективных направлений является ботулинотерапия.

Ботулинотерапия при острой и хронической невропатии ЛН. R.P. Clark и С.Е. Berris в 1987 г. впервые ввели ботулинический токсин типа А (БТА) в контралатеральную сторону пациенту с травматическим повреждением лобной ветви ЛН, полученным во время ринопластики, с целью коррекции симметрии лица и отметили положительный эффект [12, 13]. В последующих исследованиях было показано, что применение БТА у пациентов с невропатией ЛН при введении в условно здоровую сторону в хроническом периоде безопасно и эффективно. Асимметрия лица уменьшается не только благодаря расслаблению гиперактивных гипертрофированных мышц контралатеральной стороны, но и некоторому повышению силы мышц ипсилатеральной стороны [2–4, 6, 8, 9, 14]. Была выдвинута гипотеза, что после проведения ботулинотерапии кора головного мозга подвергается некоторой реорганизации [15, 16]; это явление назвали «феноменом перераспределения силы». Однако К.Н. Choi и соавт. призывают подробнее изучить данный феномен [17]. М. de Maio и соавт. показали, что ботулинотерапия не только способствует уменьшению асимметрии, но и позволяет купировать развившийся гиперкинез на контралатеральной стороне [18]. В этой работе пациентам с не-

вропатией ЛН давностью более одного года (в том числе после оперативных вмешательств) выполнялись инъекции БТА (AbobotulinumtoxinA) в здоровую сторону. В период действия препарата значительно уменьшались асимметрия лица и повышенная мышечная активность, пациенты были удовлетворены процедурой. Развившиеся побочные явления (трудности при питье, питании и разговоре) были связаны с более высокой дозой препарата и более сильным расслаблением мышц, поэтому авторы рекомендовали начинать лечение с минимальных доз. A.G. Salles и соавт. провели исследование, в котором также с целью коррекции асимметрии лица выполняли инъекции БТА (OnabotulinumtoxinA) в здоровую сторону пациентам с невропатией ЛН давностью уже более двух лет. Получены статистически достоверные данные об уменьшении степени асимметрии лица. На здоровой стороне через 1 мес. после процедуры была выражена слабость мимических мышц, однако через 6 мес. сила мышц восстанавливалась, в то время как на пораженной стороне в течение 1-го месяца после процедуры сила мышц нарастала и сохранялась до 6-го месяца (улучшение на 18%, $p = 0,001$). Оценка эффективности ботулинотерапии проводилась не только клинически, но и посредством электромиографии — на пораженной стороне нарастал потенциал действия, однако статистически достоверные результаты по данным инструментального метода исследования не были получены, отмечены только тенденции. Нежелательные явления, связанные исключительно со слабостью мышц, были минимальными и проходили через 2–3 нед. На основании полученного опыта авторы рекомендовали проводить инъекции БТА каждые 6 мес. В работе высказано предположение, что ботулинотерапия эффективна и при острой идиопатической невропатии ЛН, однако не может быть заменой оперативного лечения [14]. Некоторые исследователи изучали действие БТА при начале терапии в более поздние сроки заболевания. S.A. Sadiq и соавт. ретроспективно провели обзор случаев лечения невропатии ЛН давностью в среднем 8 лет с помощью введения БТА (AbobotulinumtoxinA) с целью уменьшить нижнюю асимметрию лица; препарат вводился только в нижнюю треть лица здоровой стороны. Авторы работы сделали вывод, что любой пациент с неполным восстановлением функции ЛН может быть направлен на инъекции БТА, поскольку процедура значительно улучшает симметрию лица, улыбку и артикуляцию. Необходимо отметить, что если операция на лице может ухудшить остаточную функцию лицевого нерва, то ботулинотерапия, наоборот, сопровождается ее улучшением [19].

Поскольку в мире используется много видов БТА, а единицы препаратов не взаимозаменяемы, требуется проведение исследований с целью выбрать лучший препарат или оптимальные дозы в случае введения каждого из препаратов. A.F. do Nascimento Remigio и соавт. провели рандомизированное исследование по сравнению действия двух препаратов — OnabotulinumtoxinA и AbobotulinumtoxinA. Паци-

ентам с невропатией ЛН давностью более 2 лет (в том числе после оперативных вмешательств) выполнялись инъекции БТА в здоровую сторону с целью коррекции симметрии лица. В индивидуальных дозах, рассчитанных на основании разработанного ранее протокола клиники, вводились препараты OnabotulinumtoxinA и AbobotulinumtoxinA, поскольку их дозы неэквивалентны, эффекты сравнивались с конверсией в соотношении 1:3 соответственно. Оба препарата эффективно уменьшали асимметрию лица, однако частота нежелательных явлений была выше при применении AbobotulinumtoxinA (93,3% против 64,0%, $p = 0,007$). Нежелательные явления были связаны только с чрезмерной слабостью инъецированных мышц и проявлялись легким затруднением при разговоре, приеме пищи или питье. С учетом полученных данных авторы предложили использовать препараты с конверсией единиц OnabotulinumtoxinA к AbobotulinumtoxinA в соотношении 1:2,5 [20]. Российские ученые — О.Р. Орлова и соавт. — также считают, что необходимо принимать во внимание конверсию единиц разных препаратов БТА [21]. Таким образом, во всех проанализированных исследованиях показано, что при хронической невропатии ЛН инъекции БТА в здоровую сторону улучшают симметрию лица, являются методом профилактики и лечения гиперкинезов и мышечных гипертрофий.

После повреждения ЛН даже при его оптимальной реконструкции нарушается иннервация по причине неправильной ориентации аксонального спрутинга и полииннервации концевых пластинок мышц лица. На пораженной стороне со временем развиваются патологические движения — синкинезии [22, 23]. Лицевые синкинезии описываются как «ненормальная синхронизация движения, происходящая при произвольной или рефлексорной деятельности мышц, которые в норме вместе не сокращаются» [24]. Непроизвольные сокращения влияют на симметрию лица, сложно контролируются медикаментозно и немедикаментозно. Феномен развития синкинезий объясняют несколько гипотез: корковая пластическая реорганизация после нарушения афферентации [25], ядерная перестройка и др. [26]. Много исследований посвящено введению БТА пациентам с хронической невропатией именно в пораженную сторону с целью профилактики и/или лечения синкинезий. Например, в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании G. Borodic и соавт. изучали синдром aberrантной регенерации у пациентов с невропатией ЛН давностью 6 мес. Как известно, у данной группы больных развивается ороокулярная синкинезия. С помощью инъекций БТА в пораженную сторону осуществлялась эффективная коррекция расстройств [27]. S.W. van Landingham и соавт. рекомендуют всем пациентам с тяжелыми стойкими синкинезиями назначать инъекции БТА. Инъекции проводятся в мышцы верхней и нижней трети лица. Мышцы средней трети лица (малая и большая скуловые) инъецируются редко, чтобы избежать провисания средней трети лица, протекания слюны и нечленораздельной речи [28]. Необходимо отметить, что

некоторые авторы настаивают на более агрессивных хирургических методиках лечения синкинезий (миктомии разных мышц лица), но это скорее исключение [29].

При лечении синкинезий и введении нейротропина только в мышцы пораженной стороны лицо пациента будет оставаться асимметричным. Поскольку невропатия ЛН может быть осложнена развитием контралатеральных гиперкинезов и ипсилатеральных синкинезий, а одна из задач терапии — восстановить симметрию лица, то в хроническом периоде невропатии ЛН оправдано введение БТА в мимические мышцы и пораженной, и условно здоровой половин лица. К.Н. Choi и соавт. [17] провели проспективное клиническое исследование по лечению пациентов с хронической невропатией ЛН давностью в среднем 16,9 мес. различного генеза с частичным восстановлением, однако степенью асимметрии не ниже 0,9, с развившимися синкинезиями на пораженной и гипертрофиями на здоровой стороне. Контрольная группа состояла из 100 здоровых добровольцев, у которых также проводились измерения и рассчитывалась степень лицевой асимметрии. Вводили препарат OnabotulinumtoxinA в одинарной дозе в пораженную сторону и в двойной дозе — в здоровую. Через месяц после процедуры у всех пациентов наблюдалось значительное уменьшение синкинезий и улучшение симметрии лица, что привело к улучшению внешнего вида, социального взаимодействия, приема пищи, к повышению качества жизни. Из осложнений — у 9% пациентов наблюдался преходящий птоз, который объяснили слишком высокими дозами препарата для очень маленькой мышцы (пальпебральная часть круговой мышцы глаза) — происходит диффузия на мышцу, поднимающую верхнее веко. Для профилактики данного осложнения авторы рекомендовали при выполнении инъекции в пальпебральную часть круговой мышцы глаза уменьшить дозу препарата.

Вопрос использования БТА в остром периоде невропатии ЛН является особенно интересным [14, 30, 31]. Инъекции выполняются исключительно в здоровую сторону. Проведено исследование, посвященное применению ботулинотерапии в остром периоде невропатии ЛН различного генеза (идиопатического, вирусного, травматического) в случаях, когда хирургическое лечение было не показано или противопоказано [32]. БТА (OnabotulinumtoxinA) вводился пациентам в здоровую половину лица. В течение 6 мес. от момента проведения процедуры у пациентов улучшалась функция мимических мышц на пораженной стороне, уменьшалась степень асимметрии. Причем, у 44% пациентов значимое улучшение наблюдалось уже в первый месяц после лечения. O. Guntinas-Lichius и соавт. провели экспериментальное исследование на взрослых крысах, показавшее эффективность ботулинотерапии совместно с оперативным лечением (наложением анастомоза) [33]. Получены данные, доказывающие, что временная химическая денервация с помощью БТА контралатеральной стороны улучшает морфологическую и функциональную ре-

генерацию лицевого нерва после его повреждения. Крыс разделили на четыре группы в зависимости от вида лечения. Первой группе накладывали анастомоз между щечными ветвями лицевого нерва. Второй группе выполняли анастомоз и инъекции БТА (*AbobotulinumtoxinA*) в пораженную сторону. Третьей группе накладывали анастомоз и выполняли инъекции в здоровую сторону. Четвертая группа получала только инъекцию БТА без оперативного вмешательства. Далее сформировали три группы в зависимости от цели эксперимента: подбор дозы препарата, анализ качества аксональной реиннервации (наносились флуоресцентные метки на ЛН), функциональное исследование реиннервации ЛН. Наилучшая морфологическая и функциональная реиннервация наблюдалась у крыс с анастомозом и инъекциями БТА в здоровую сторону, на втором месте по эффективности лечения была ботулинотерапия без хирургического вмешательства.

Известно, что невропатия ЛН может развиваться после хирургических операций. Например, у пациентов после удаления невриномы VIII пары черепно-мозговых нервов, что может быть связано со сложным анатомическим расположением нерва у передне-нижнего полюса опухоли, при спаянности опухоли с ЛН, при росте опухоли в оральном направлении, при опухоли с нечеткими границами и с размером от 11 до 30 мм. Традиционно при развитии невропатии ЛН после нейрохирургических операций пациентам назначаются кортикостероиды по аналогии с параличом Белла, однако в ряде случаев гормональная терапия противопоказана. М.А. Акулов и соавт. провели исследование с участием пациентов с «отсроченной невропатией» ЛН после удаления невриномы слухового нерва (более 11 сут) [34]. Пациентам с противопоказаниями к назначению кортикостероидов проводили инъекции БТА (*IncobotulinumtoxinA*) в мимические мышцы здоровой половины лица. Пациенты группы сравнения получали стандартную терапию (преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут в течение 5–7 дней). Через 3 мес. после лечения выявлена значимая положительная динамика в виде полного регресса асимметрии лица по шкале House–Brackmann в 83,3 и 93,3% случаев у пациентов основной группы и группы сравнения соответственно. Ботулинотерапия может быть рекомендована в качестве альтернативной терапии пациентам с «отсроченной» невропатией ЛН, развившейся после удаления невриномы VIII пары черепно-мозговых нервов, или с последствиями других нейрохирургических вмешательств [30, 34].

Ботулинотерапия при лагофтальме. Одним из опасных симптомов невропатии ЛН нерва является лагофтальм — неполное смыкание глазной щели по причине слабости круговой мышцы глаза. В зарубежных клинических рекомендациях по лечению невропатии ЛН определено, что всем пациентам с лагофтальмом необходимо как можно раньше обеспечить протекцию роговицы с целью профилактики образования язв [35, 36]. Однако при выраженном расстройстве проведение кератопротекции может быть

недостаточно и требуется искусственное закрытие глаза оперативным путем. Хирургические методы коррекции паралитического лагофтальма описаны в монографии Я.О. Груши и соавт. [37]. В качестве альтернативы ушиванию глазной щели все чаще используется ботулинотерапия. Выполняются инъекции БТА в мышцу, поднимающую верхнее веко, что приводит к ее временному птозу [37, 38].

Сочетание ботулинотерапии с другими методами физической реабилитации. Высокая эффективность лечения невропатии ЛН достигается сочетанием методов ботулинотерапии и физической реабилитации [31]. Особенно эффективно совместное назначение ботулинотерапии и нейромышечного переобучения (НМП), в том числе с использованием биологической обратной связи (БОС). Однако требуются дальнейшие рандомизированные испытания, поскольку до настоящего времени нет единого мнения и стандарта [28]. S. Monini и соавт. проводили работу по лечению хронической невропатии ЛН давностью более 2 лет [40]. На первом этапе пациенты на протяжении не менее года выполняли упражнения НМП по методике Kabat — зарегистрировано частичное улучшение по шкале House–Brackmann с IV–V до II–III степени, но наблюдалось развитие синкинезий и гиперкинезов. Целью исследования являлось определение влияния на синкинезии профилактических инъекций БТА в пораженную сторону, что необходимо при планировании физической реабилитации. Группе пациентов провели ботулинотерапию и через неделю продолжили занятия по методике Kabat, а остальным только продолжили занятия. Реабилитация была эффективна в обеих группах пациентов с синкинезиями, но в большей степени — у пациентов, у которых реабилитации предшествовало лечение БТА [39]. S. Mandrini и соавт. провели исследование совместного применения БТА и лечебной физкультуры (ЛФК) при невропатии ЛН и синкинезиях [43], уточнив данные двух предыдущих исследований [41, 42]. Пациенты с невропатией ЛН разного генеза (от идиопатического до постоперационного) проходили НМП с использованием БОС, а также минимум 3 раза с интервалом в 5 мес. и более получили инъекции БТА (*OnabotulinumtoxinA*) на ипсилатеральной стороне преимущественно в круговую мышцу глаза и подкожную мышцу шеи с целью уменьшения синкинезий и на контрлатеральной стороне в лобную мышцу с целью уменьшения асимметрии. НМП заключалось в выполнении трех действий перед зеркалом — рычать, улыбаться, сморщивать губы. Рекомендовано было контролировать симметричность, стараться не закрывать глаза, а упражнения выполнять в субмаксимальной амплитуде с периодичностью три раза в день, самостоятельно регулировать продолжительность занятия — останавливаться при появлении слабости мышц. По результатам исследования, восстановление работы мышц продолжалось до четвертой инъекции БТА, а эффект сохранялся, даже когда препарат прекращал свое действие. Более того, восстанавливались мышцы нижней трети лица, которые

не были инъецированы. Авторы делают вывод, что в хронической стадии невропатии ЛН повторные инъекции БТА и курс ЛФК приводят к правильной работе мышц, однако настаивают на ограничениях при проведении исследования и рекомендуют увеличивать количество пациентов и делать контрольные группы, чтобы доказать реальную эффективность комбинированного лечения [43].

Л. Соорег и соавт. провели систематический обзор по использованию БТА при лечении невропатии ЛН [31]. Однако из 47 проанализированных работ авторы в обзор включили только три рандомизированных исследования [20, 27, 39], причем все они посвящены лечению хронической невропатии ЛН. Нет сомнений в том, что при усилении доказательной базы ботулинотерапия может быть стандартизированной и рекомендованной методикой при невропатии ЛН.

Существует ряд вопросов, которые остались без ответа: оптимальные дозы, техники и точки, интервалы введения препаратов; эффект ботулинотерапии при использовании различных методов реабилитации; отдаленные исходы. Требуется объективизация динамики лечения, перевод качественных признаков в количественные, использование математической статистики. Необходимо проводить работы, включающие субъективную оценку пациентом своего состояния и анализ качества жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинический протокол медицинской помощи пациентам с нейропатией лицевого нерва. Москва: Ассоциация челюстно-лицевых хирургов и хирургов-стоматологов; 2014:39. [Klinicheskij protokol medicinskoj pomoshhi pacientam s nejropatij licevogo nerva. Moskva: Associacija cheljjustno-licevyh hirurgov i hirurgov-stomatologov; 2014:39. (In Russian)]. https://chlgvv.ru/media/media/documents/2018/10/12/kl_prot_neir_lic_nerva.pdf.
2. Саксонова Е.В. Функциональная асимметрия нейро-моторного аппарата лица при невропатии лицевого нерва и методы ее коррекции: дис. ... канд. мед. наук. М., 2013:128. [Funkcional'naja asimmetrija nejro-motornogo apparata lica pri nevropatii licevogo nerva i metody ee korrekcii: dis. ... kand. med. nauk. M., 2013:128. (In Russian)]. <http://medical-diss.com/medicina/funktsionalnaya-asimmetriya-neyro-motornogo-apparata-litsa-pri-nevropatii-litsevogo-nerva-i-metody-eyo-korreksii>.
3. Орлова О.Р., Мозолевский Ю.В., Саксонова Е.В. Невропатия лицевого нерва (паралич Бэлла). *Лечение заболеваний нервной системы*. 2011;7(2):13–21. [Orlova O.R., Mozolevskij Ju.V., Saksonova E.V. Facial neuropathy (Bell's palsy). *Lechenie zabolovanij nervnoj sistemy*. 2011;7(2):13–21. (In Russian)]. <http://nevrolog.su/stati/41-stati-dlja-vrachej/85-nejropatija-litsevogo-nerva-paralich-bella-.html?showall=1>.
4. Саксонова Е.В., Орлова О.Р. Применение ботулотоксина типа А при поражении лицевого нерва. *Вестник эстетической медицины*. 2013;12(3):35–42. [Saksonova E.V., Orlova O.R. The use of botulinum toxin type A with damage to the facial nerve. *Vestnik jesteticheskoy mediciny*. 2013;12(3):35–42. (In Russian)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiat-rii-im-s-s-korsakova/2013/10/031997-72982013105/annotation>.
5. Kleiss I.J., Beurskens C.H., Stalmeier P.F., Ingels K.J., Marres H.A. Quality of life assessment in facial palsy: validation of the Dutch Facial Clinimetric Evaluation Scale. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2015;272(8):2055–2061. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3508-x>.
6. Свистушкин В.М., Славский А.Н. Невропатия лицевого нерва: современные подходы к диагностике и лечению. *Русский медицинский журнал*. 2016;24(4):280–285. [Svistushkin V.M., Slavskij A.N. Facial neuropathy: modern approaches to diagnosis and treatment. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2016;24(4):280–285. (In Russian)]. https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Nevropatiya_licevogo_nerva_sovremennye_podhodyk_diagnostike_i_lecheniyu/.
7. Spencer C.R., Irving R.M. Causes and management of facial nerve palsy. *Br. J. Hosp. Med.* 2016;77(12):686–691. <https://doi.org/10.12968/hmed.2016.77.12.686>.
8. Игрунова Н.А., Куташов В.А. Невропатия лицевого нерва. *Центральный научный вестник*. 2016;1(2):9–10. [Igrunova N.A., Kutashov V.A. Facial neuropathy. *Central'nyj nauchnyj vestnik*. 2016;1(2):9–10. (In Russian)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=26342325>.
9. Красавина Д.А. Лечение ботулотоксином пациентов с параличом лицевого нерва. *Русский медицинский журнал*. 2017;24:1767–1770. [Krasavina D.A. Botulinum toxin treatment for patients with facial paralysis. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2017;24:1767–1770. (In Russian)]. https://www.rmj.ru/articles/bolevoj_sindrom/Lechenie_botulotoksinom_pacientov_s_paralichom_licevogo_nerva/.
10. Lorch M., Teach S.J. Facial nerve palsy: etiology and approach to diagnosis and treatment. *Pediatr. Emerg. Care.* 2010;26(10):763–769. <https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e3181f3bd4a>.
11. Finkensieper M., Volk G.F., Guntinas-Lichius O. Facial nerve disorders. *Laryngorhinootologie.* 2012;91(2):121–141. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300965>.
12. Clark R.P., Berris C.E. Botulinum toxin: A treatment for facial asymmetry caused by facial nerve paralysis. *Plast. Reconstr. Surg.* 1989;84(2):353–355. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2748749>.
13. Clark R.P., Berris C.E. Botulinum toxin: A treatment for facial asymmetry caused by facial nerve paralysis. *Plast. Reconstr. Surg.* 2005;115(2):573–574. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000150149.74749.55>.
14. Salles A.G., Toledo P.N., Ferreira M.C. Botulinum toxin injection in long-standing facial paralysis patients: Improvement of facial symmetry observed up to 6 months. *Aesthetic. Plast. Surg.* 2009;33(4):582–590. <https://doi.org/10.1007/s00266-009-9337-9>.
15. Oge A.E., Yayla V., Demir G.A., Eraksoy M. Excitability of facial nucleus and related brain-stem reflexes in hemifacial spasm, post-facial palsy synkinesis and facial myokymia. *Clin. Neurophysiol.* 2005;116(7):1542–1554. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.02.021>.
16. Choi D., Raisman G. Disorganization of the facial nucleus after nerve lesioning and regeneration in the rat: effects of transplanting candidate reparative cells to the site of injury. *Neurosurgery.* 2005;56(5):1093–1100. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15854259>.
17. Choi K.H., Rho S.H., Lee J.M., Jeon J.H., Park S.Y., Kim J. Botulinumtoxin injection of both sides of the face to treat post-paralytic facial synkinesis. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2013;66(8):1058–1063. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2013.04.012>.
18. de Maio M., Bento R.F. Botulinum Toxin in Facial Palsy: An Effective Treatment for Contralateral Hyperkinesis. *Plast. Reconstr. Surg.* 2007;120(4):917–927. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000244311.72941.9a>.
19. Sadiq S.A., Khwaja S., Saeed S.R. Botulinum toxin to improve lower facial symmetry in facial nerve palsy. *Eye (Lond)*. 2012;26(11):1431–1436. <https://doi.org/10.1038/eye.2012.189>.

20. do Nascimento Remigio A.F., Salles A.G., de Faria J.C., Ferreira M.C. Comparison of the Efficacy of OnabotulinumtoxinA and AbobotulinumtoxinA at the 1:3 Conversion Ratio for the Treatment of Asymmetry after Long-Term Facial Paralysis. *Plast. Reconstr. Surg.* 2015;135(1):239–249. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000000800>.
21. Орлова О.Р., Тимербаева С.Л., Хатькова С.Е., Костенко Е.В., Красавина Д.А., Захаров Д.В. Соотношение единиц действия различных препаратов ботулинического нейропротеина при использовании в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;9:132–141. [Orlova O.R., Timerbaeva S.L., Hat'kova S.E., Kostenko E.V., Krasavina D.A., Zaharov D.V. The ratio of the units of action of various preparations of botulinum neuroprotein when used in neurological practice. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2017;9:132–141. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201711791132-141>.
22. Lieberman A.R. The axon reaction: a review of the principal features of perikaryal responses to axon injury. *Int. Rev. Neurobiol.* 1971;14:49–124. [https://doi.org/10.1016/s0074-7742\(08\)60183-x](https://doi.org/10.1016/s0074-7742(08)60183-x).
23. Guntinas-Lichius O., Streppel M., Stennert E. Postoperative functional evaluation of different reanimation techniques for facial nerve repair. *Am. J. Surg.* 2006;191(1):61–67. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.05.054>.
24. Armstrong M.W., Mountain R.E., Murray J.A. Treatment of facial synkinesis and facial asymmetry with botulinum toxin type A following facial nerve palsy. *Clin. Otolaryngol.* 1996;21(1):15–20. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2273.1996.tb01018.x>.
25. Bach-y-Rita P., Lazarus J.V., Boyeson M.G. Neural aspects of motor function as a basis of early and post-acute rehabilitation. In: De Lisa J.A., editor. *Principles and practice of rehabilitation medicine.* Philadelphia: JB Lippincott. 1988:175–185. <https://doi.org/10.1177/136140968700100202>.
26. Stennert E. Synkineses and the autoparalytic syndrome. In: Beurskens C.H.G., van Gelder R.S., Heymans P.G., Manni J.J., Nicolai J.-P.A., eds. *The Facial Palsies.* Utrecht: Lemma Publishers. 2005:117–133. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.05.054>.
27. Borodic G., Bartley M., Slatery W., Glasscock M., Johnson E., Malazio C. et al. Botulinum toxin for aberrant facial nerve regeneration: double-blind, placebocontrolled trial using subjective endpoints. *Plast. Reconstr. Surg.* 2005;116:36–43. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000169689.27829.c4>.
28. van Lindingham S.W., Diels J., Lucarelli M.J. Lucarelli Physical therapy for facial nerve palsy: applications for the physician. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2018;29(5):469–475. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000503>.
29. Chuang D.C. Commentary to «Botulinum toxin injection of both sides of the face to treat post-paralytic facial synkinesis». *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2013;66(8):1064–1065. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2013.04.055>.
30. Орлова О.Р., Акулов М.А., Усачев Д.Ю., Тяншин С.В., Захаров В.О., Саксонова Е.В. и др. Применение ботулинического токсина типа А в остром периоде поражения лицевого нерва после нейрохирургических операций. *Журнал Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2014;6:50–54. [Orlova O.R., Akulov M.A., Usachev D.Ju., Tanjashin S.V., Zaharov V.O., Saksonova E.V. et al. The use of botulinum toxin type A in the acute period of facial nerve damage after neurosurgical surgery. *Zhurnal voprosy nejrohirurgii im. N.N. Burdenko.* 2014;6:50–54. (In Russian)]. <https://doi.org/10.1503/cmaj.13180>.
31. Cooper L., Lui M., Nduka C. Botulinum toxin treatment for facial palsy: A systematic review. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2017;70(6):833–841. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2017.01.009>.
32. Kim J. Contralateral botulinum toxin injection to improve facial asymmetry after acute facial paralysis. *Otol. Neurotol.* 2013;34(2):319–324. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e31827c9f58>.
33. Guntinas-Lichius O., Glowka T.R., Angelov D.N., Irintchev A., Neiss W.F. Improved functional recovery after facial nerve reconstruction by temporary denervation of the contralateral mimic musculature with botulinum toxin in rats. *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2011;25(1):15–23. <https://doi.org/10.1177/1545968310376058>.
34. Акулов М.А., Тянин С.В., Шиманский В.Н., Усачев Д.Ю., Орлова О.Р., Захаров В.О. и др. Эффективность ботулинотерапии в лечении отсроченного паралича лицевого нерва после резекции шванномы. *Журнал Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2018;82(5):81–87. [Akulov M.A., Tanyashin S.V., Shimansky V.N., Usachev D.Y., Orlova O.R., Zakharov V.O. et al. The efficacy of botulinum therapy in treatment of delayed facial palsy after resection of vestibular schwannoma. *Zh. Vopr. Neurohir. im N.N. Burdenko.* 2018;82(5):81–87. (In Russian)]. <https://headneckfdr.ru/files/HM2018002p.pdf>.
35. de Almeida J.R., Guyatt G.H., Sud S., Dorion J., Hill M.D., Kolber M.R. et al. Bell Palsy Working Group, Canadian Society of Otolaryngology — Head and Neck Surgery and Canadian Neurological Sciences Federation. Management of Bell palsy: clinical practice guideline. *CMAJ.* 2014;186(12):917–922. <https://doi.org/10.1503/cmaj.131801>.
36. Garro A., Nigrovic L.E. Managing Peripheral Facial Palsy. *Ann. Emerg. Med.* 2018;71(5):618–624. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2017.08.039>.
37. Груша А.О., Фетцер Е.И., Федоров А.А. Паралитический лагофтальм. – М., ГЭОТАР-Медиа; 2019:224. [Grusha Ya.O., Fetzer E.I., Fedorov A.A. Paralytic lagophthalm. М., GEOTAR-Media; 2019:224. (In Russian)].
38. Portelinha J., Passarinho M.P., Costa J.M. Neuro-ophthalmological approach to facial nerve palsy. *Saudi. J. Ophthalmol.* 2015;29(1):39–47. <https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2014.09.009>.
39. Rahman I., Sadiq S.A. Ophthalmic management of facial nerve palsy: a revive. *Surv. Ophthalmol.* 2007;52(2):121–144. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2006.12.009>.
40. Monini S., De Carlo A., Biagini M., Buffoni A., Volpini L., Lazzarino A.I. et al. Combined protocol for treatment of secondary effects from facial nerve palsy. *Acta Otolaryngol.* 2011;131(8):882–886. <https://doi.org/10.3109/00016489.2011.577447>.
41. Azuma T., Nakamura K., Takahashi M., Ohya S., Toda N., Iwasaki H. et al. Mirror biofeedback rehabilitation after administration of single-dose botulinum toxin for treatment of facial synkinesis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2012;146(1):40–45. <https://doi.org/10.1177/0194599811424125>.
42. Lee J.M., Choi K.H., Lim B.W., Kim M.W., Kim J. Half-mirror biofeedback exercise in combination with three botulinum toxin A injections for long-lasting treatment of facial sequelae after facial paralysis. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2015;68(1):71–78. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2014.08.067>.
43. Mandrini S., Comelli M., Dall'angelo A., Togni R., Cecini M., Pavese C. et al. Long-term facial improvement after repeated BoNTA injections and mirror biofeedback exercises for chronic facial synkinesis: a case-series study. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2016;52(6):810–818. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27164539>.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

ВЛИЯНИЕ НАКОПЛЕНИЯ ЖЕЛЕЗА В БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЯХ НА ДИСФУНКЦИЮ ЭКСТРАПИРАМИДНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Буряк А.Б., Труфанов А.Г., Юрин А.А., Дынин П.С., Одинак М.М., Литвиненко И.В.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое неуклонно прогрессирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), относящееся к группе синуклеинопатий, наносит существенный ущерб здоровью населения пожилого возраста и в процессе прогрессирования приводит к инвалидизации. Диффузионно-тензорная МРТ и протокол *susceptibility-weighted imaging* (SWI) — современные неинвазивные нейровизуализационные методики, которые при совместном применении у пациентов с БП позволяют не только оценить распределение и патологическое отложение железа в базальных ганглиях, но и его вероятное влияние на дисфункцию структур экстрапирамидной системы.

Цель исследования — определить количественное содержание железа в базальных ганглиях у пациентов с II и III стадией болезни Паркинсона и оценить его влияние на дисфункцию компонентов экстрапирамидной системы.

Материал и методы. Обследовано 67 пациентов со БП с II (32 больных) и III (35 больных) стадиями по Хен/Яру. Всем пациентам выполнялось сканирование головного мозга на высокопольном МР-томографе Siemens TrioTim (3T) с применением импульсной последовательности SWI и диффузионно-тензорной МРТ. Количественная оценка степени депонирования железа проводилась при помощи программного обеспечения SPIN software в областях интереса с обеих сторон: зубчатое ядро мозжечка (ЗЯ), черная субстанция (ЧС), красное ядро (КЯ), скорлупа, бледный шар (БШ), головка хвостатого ядра (ХЯ). Также в проекции исследуемых зон проводился расчет уровня фракционной анизотропии (ФА).

Результаты. Обнаружены статистически достоверные более низкие показатели ФА в левом БШ и правом КЯ у пациентов с III стадией БП в сравнении с пациентами со II стадией по Хен/Яру. У больных со II стадией были выявлены положительные корреляции между уровнем ФА в левой скорлупе и степенью гипointенсивности сигнала от ЧС, БШ, КЯ (все с обеих сторон) и правого ХЯ. Уровень ФА в правой скорлупе коррелировал с степенью гипointенсивности сигнала от левой ЧС. Значение ФА в левом КЯ имело корреляции с гипointенсивностью сигнала от ЧС, БШ (все с обеих сторон), правого КЯ, левой скорлупы, правого ХЯ. У пациентов с III стадией по Хен/Яру обнаружены единственные достоверные положительные корреляционные связи между уровнем ФА и гипointенсивностью сигнала от исследуемых зон: левое ХЯ и левая скорлупа, правая скорлупа и левое ХЯ, левая ЧС и правое ХЯ соответственно. Значения гипointенсивности сигнала от левого КЯ, правой скорлупы, левого ХЯ и правого БШ положительно коррелировали с показателем ФА в правой ЧС. Снижение ФА в внутреннем сегменте левого БШ коррелировало с уровнем гипointенсивности сигнала от правого ЗЯ и правого КЯ.

Заключение. Депонирование железа в базальных ганглиях при БП вносит значительный вклад в прогрессирование заболевания и оказывает влияние на формирование большинства двигательных проявлений пациентов. Динамическая неинвазивная оценка степени накопления исследуемого металла в компонентах экстрапирамидной системы позволит более тщательно отслеживать ход течения нейродегенеративного процесса и формировать группы наблюдения по риску возникновения осложнений БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости; депонирование железа; биомаркер; магнитно-резонансная томография; диффузионно-тензорные изображения.

Для цитирования: Буряк А.Б., Труфанов А.Г., Юрин А.А., Дынин П.С., Одинак М.М., Литвиненко И.В. Влияние накопления железа в базальных ганглиях на дисфункцию экстрапирамидной системы при болезни Паркинсона. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(1):29–37. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-1-29-37.

Для корреспонденции: Trufanov Artem; e-mail: trufanovart@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Буряк А.Б., e-mail: buriak.md@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7099-1311>

Труфанов А.Г., e-mail: trufanovart@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2905-9287>

Юрин А.А., e-mail: yurinant@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3758-9747>

Дынин П.С., e-mail: pavdynin@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5006-8394>

Одинак М.М., e-mail: odinak@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7314-7711>

Литвиненко И.В., e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>

THE EFFECT OF IRON ACCUMULATION IN THE BASAL GANGLIA ON THE DYSFUNCTION OF THE EXTRAPYRAMIDAL SYSTEM IN PARKINSON'S DISEASE

Buriak A.B., Trufanov A.G., Yurin A.A., Dynin P.S., Odinak M.M., Litvinenko I.V.

Military Medical Academy of S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

Parkinson's disease (PD) is a chronic, steadily progressing disease of the central nervous system (CNS) that belongs to the group of synucleinopathies, which causes significant damage to the health of the elderly and leads to disability in the process of progression. Diffusion-tensor MRI and the susceptibility-weighted imaging (SWI) protocol are modern non-invasive neuroimaging techniques that, when used together with patients with PD, can not only assess the distribution and pathological deposition of iron in the basal ganglia, but also its likely effect on the dysfunction of extrapyramidal system structures.

Goal. To determine the quantitative content of iron in the basal ganglia in patients with stage II and III (H/Y) Parkinson's disease and evaluate its effect on the dysfunction of the components of the extrapyramidal system.

Material and methods. We examined 67 patients with PD with II ($n = 32$) and III ($n = 35$) Hoehn/Yahr (H/Y) stages. To everyone was performed a brain scan on a Siemens TrioTim high-field MRI scanner (3T) using the pulse sequence SWI and diffusion-tensor MRI. A quantitative assessment of the degree of iron deposition was carried out using SPIN software in regions of interest (ROIs) on both sides: the dentate nucleus (DN), the substantia nigra (SN), the red nucleus (RN), the putamen (PUT), the globus pallidum (GP), the head of the caudate nucleus (CN). Also, in the projection of ROIs, the fractional anisotropy (FA) values was calculated.

Results. Significant ($p < 0,05$) lower FA values were found in left GP and right RN in patients with stage III (H/Y) in comparison with patients with stage II (H/Y). In patients with stage II (H/Y), significant positive correlations were found between the FA values in the left PUT and the hypointensity of SN, GP, RN (all on both sides) and right CN. The FA value in the right PUT correlated with hypointensity of the left SN. The FA value in the left RN had correlations with the hypointensity of the SN, GP (all on both sides), the right RN, the left PUT, and the right CN. In patients with stage III (H/Y), the only reliable positive correlations were found between the FA values and the hypointensity of the ROIs: left CN and left PUT, right PUT and left CN, left SN and right CN, respectively. SWI hypointensity of the left RN, the right PUT, the left CN, and the right GP correlated positively with the FA value in the right SN. The decrease FA value in the left internal GP correlated with the hypointensity of the right DN and right RN.

Conclusion. The deposition of iron in the basal ganglia in PD makes a significant contribution to the progression of the disease and affects the formation of most motor manifestations in this category of patients. A dynamic non-invasive assessment of the degree of iron accumulation in the components of the extrapyramidal system will more closely monitor the course of the neurodegenerative process and form observation groups for the risk of PD complications.

Key words: Parkinson's disease; susceptibility-weighted imaging (SWI); iron deposition; biomarker; magnetic resonance imaging; diffusion-tensor imaging (DTI).

For citation: Buriak A.B., Trufanov A.G., Yurin A.A., Dynin P.S., Odinak M.M., Litvinenko I.V. The Effect of Iron Accumulation in the Basal Ganglia on the Dysfunction of the Extrapyramidal System in Parkinson's Disease. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2020;25(1):29–37. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-1-29-37.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Buriak A.B., e-mail: buriak.md@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7099-1311>

Trufanov A.G., e-mail: trufanovart@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2905-9287>

Yurin A.A., e-mail: yurinant@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3758-9747>

Dynin P.S., e-mail: pavydinin@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5006-8394>

Odinak M.M., e-mail: odinak@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7314-7711>

Litvinenko I.V., e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>

Received 11.11.19
Accepted 08.12.19

Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое неуклонно прогрессирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), относящееся к группе синуклеинопатий. Являясь вторым по частоте встречаемости нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера, БП наносит существенный ущерб здоровью населения пожилого возраста и в процессе прогрессирования приводит к инвалидизации. Общая распространенность заболевания составляет 120–180 случаев на 100 000 населения, однако в старших возрастных группах данный показатель существенно выше. Среди людей старше

60 лет БП встречается в 1% случаев, а среди лиц старше 80 лет уже около 3% [1, 2]. В настоящее время эпидемиологические исследования демонстрируют, что лица старше 60 лет составляют около 11% населения, однако к 2050 г. ожидается возрастание данного показателя до 22% [3]. Таким образом, увеличивается потенциальная группа риска развития нейродегенеративных заболеваний, характерных преимущественно для пожилого возраста. Несмотря на стремительно развивающиеся технологии, внедрение в медицинскую практику новейших методов диагностики и лечения различных заболеваний

и совершенствование инвазивных и неинвазивных методик обследования, диагноз БП до сих пор устанавливается путем клинического обследования. В то же время к моменту появления первых классических двигательных проявлений заболевания, утрачивается уже большая часть дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции (ЧС), а патологическое отложение альфа-синуклеина обнаруживается во многих регионах головного мозга. При этом возможности фармакотерапии на данном этапе сильно ограничены вследствие потери большого количества клеток-мишеней. Кроме того, в настоящее время считается, что развитие БП может происходить в результате сочетания множества патологических процессов, одним из которых является повреждение нейронов посредством образования свободных радикалов. В свою очередь источниками свободных радикалов могут быть процессы, связанные с метаболизмом нейромедиаторов, функционированием митохондрий в условиях гипоксии, эффектами возбуждающих аминокислот и т.д. [4]. Один из самых реакционно способных и короткоживущих представителей активных форм кислорода — гидроксильный радикал является компонентом окислительного стресса и может окислять аминокислоты, нуклеиновые кислоты, углеводы, а также вызывать перекисное окисление липидов. Образование гидроксильного радикала происходит в результате окисления Fe^{2+} до Fe^{3+} при участии перекиси водорода в ходе реакции Фентона. Таким образом, присутствие двухвалентного железа может опосредованно приводить к повреждению клеток, в том числе и нейронов ЦНС. Учитывая эти факторы, важной задачей представляется обнаружение новых диагностических методов, которые позволят достоверно подтверждать диагноз БП, диагностировать заболевание на доклинической стадии и раскрыть особенности патогенеза, что приведет к появлению новых средств для патогенетической терапии. В настоящее время уже существуют методики, позволяющие с высокой точностью визуализировать утрату дофаминергических нейронов компактной части ЧС, такие как позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ). Однако они имеют ряд недостатков, таких как низкая доступность, высокая стоимость исследования, техническая сложность проведения, а также лучевая нагрузка на организм обследуемого. В свою очередь магнитно-резонансная томография (МРТ) является общепризнанно безопасным неинвазивным методом, имеет большую распространенность и относительную простоту в использовании. При БП были описаны неспецифические изменения, которые обнаруживаются при сканировании головного мозга с применением стандартных T1- и T2-протоколов, такие как изменения сосудистого генеза (расширение периваскулярных пространств, лакунарные инфаркты), конвексимальная атрофия корковых отделов долей мозга, лейкоареоз и незначительное расширение боковых желудочков [5]. Однако аналогичную нейровизуализационную картину можно

обнаружить у многих пожилых людей, не страдающих БП, что существенно снижает диагностическую ценность данных изменений в контексте раскрытия особенностей патогенеза, подтверждения диагноза и дифференциальной диагностики.

Появление новых магнитно-резонансных протоколов позволяет уже сегодня раскрывать особенности патологического процесса при различных заболеваниях. В 2004 г. E. Haacke и соавт. была подробно описана методика Susceptibility Weighted Imaging (SWI) — импульсная последовательность изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости, позволяющая оценивать распределение железа в различных областях головного мозга [6]. Построение конечного изображения происходит путем объединения исходного амплитудного изображения и фазовой «маски», благодаря чему достигается повышенная контрастность между тканями. Особенностью данного метода является способность визуализировать парамагнитные вещества, которые на SWI-изображениях имеют заметно сниженный сигнал. Парамагнетиками являются вещества, содержащие в своем составе железо, или некоторые металлы из переходной группы и группы лантанидов [7].

Еще в 1924 г. J. Lhermitte и соавт. описали аномальное отложение железа в базальных ядрах у пациентов с паркинсонизмом [8]. В то же время даже у здоровых людей распределение металла в головном мозге весьма неравномерно. При посмертных патологоанатомических исследованиях P. Ramos и соавт. обнаружили наиболее высокие уровни железа в скорлупе и бледном шаре (БШ), а наименьшие в области варолиевого моста и продолговатого мозга у людей, не имевших при жизни подтвержденных нейродегенеративных и других неврологических и психических заболеваний [9]. В ЧС у больных БП, по данным некоторых исследований, описано возрастание концентрации железа на пораженной стороне на 80% в сравнении со здоровыми обследуемыми [10]. В настоящее время опубликованные работы, посвященные применению импульсной последовательности SWI у пациентов с паркинсонизмом, имеют различные результаты, однако прослеживаются определенные паттерны отложения металла в структурах экстрапирамидной системы. Одни исследования демонстрируют большее накопление железа только в ЧС у больных БП в сравнении с группой контроля [11], в других была обнаружена также вовлеченность иных компонентов стриопаллидарной системы помимо ЧС, например красного ядра (КЯ) и хвостатого ядра (ХЯ) [12], КЯ, а также ХЯ, скорлупы и БШ [13]. В исследовании K. Dashtipour и соавт. сравнивались пациенты с БП на ранней стадии (1,5 по Хен/Яру) и представители группы контроля без паркинсонизма, однако имеющие другие неврологические заболевания (мигрень, миоклонии, эссенциальный тремор и др.). Не было выявлено достоверных различий в накоплении железа в базальных ганглиях, однако была обнаружена положительная корреляция между возрастом обследуемых и накоплением металла в БШ в обеих группах [14].

Характеристика обследованных пациентов с болезнью Паркинсона

Стадия по шкале Хен/Яра	Возраст, годы	Длительность заболевания, годы	Смешанная форма, абс. (%)	Акинетико-ригидная форма, абс. (%)	Дрожательная форма, абс. (%)
II	62,2 ± 4,6	2,2 ± 1,3	11 (34,4)	21 (65,6)	0 (0)
III	66,2 ± 5,1	7,6 ± 5,2	16 (45,7)	19 (54,3)	0 (0)

Table 1

Characteristics of the examined patients with Parkinson's disease

Disease state according to Hoehn/Yahr scale	Age, years	Duration of a disease, years	Mixed form of a disease	Parkinsonian gait/akinetic-rigid	Tremor-dominant
II	62,2 ± 4,6	2,2 ± 1,3	11 (34,4%)	21 (65,6%)	0 (0%)
III	66,2 ± 5,1	7,6 ± 5,2	16 (45,7%)	19 (54,3%)	0 (0%)

В опубликованном в 2017 г. исследовании P.F. Qiao и соавт. применили совместно импульсную последовательность SWI и диффузионно-тензорную МРТ у пациентов с БП. Группы обследуемых составили 30 больных с БП и 30 сопоставимых по возрасту и полу здоровых людей. Областями интереса являлись ЧС, КЯ, БШ и скорлупа с обеих сторон. Было обнаружено, что средние фазовые значения в ЧС, КЯ и скорлупе были достоверно ниже, а степень отложения железа соответственно выше у пациентов с БП, чем у представителей группы контроля. Также всем обследуемым проводили расчет значений фракционной анизотропии (ФА) в областях интереса. В результате были выявлены достоверно более низкие показатели ФА в ЧС и скорлупе у больных с БП при сравнении с группой контроля [15].

Цель исследования — определить количественное содержание железа в базальных ганглиях у пациентов со II и III стадией болезни Паркинсона

и оценить его влияние на дисфункцию компонентов экстрапирамидной системы.

Материал и методы. Обследовано 67 пациентов с БП. 32 человека со II стадией заболевания и 35 больных с III стадией по Хен/Яру (табл. 1).

Всем пациентам проводилось сканирование головного мозга на высокопольном МР-томографе с напряженностью магнитного поля 3Т (Siemens TrioTim) с применением импульсной последовательности SWI с параметрами протокола: TR (ms): 28, TE (ms): 20, flip angle: 15, slice thickness (mm): 1, voxel size (mm): 0.71875 × 0.71875, number of slices: 88. При помощи программы SPIN software производилась количественная оценка уровня отложения железа в областях интереса с обеих сторон, таких как ЧС, КЯ, БШ, головка ХЯ, скорлупа, зубчатое ядро мозжечка (ЗЯ) [16, 17]. При этом получаемое числовое значение отражало степень интенсивности сигнала от исследуемой зоны. Учитывая, что на SWI-изображениях железо имеет заметно сни-

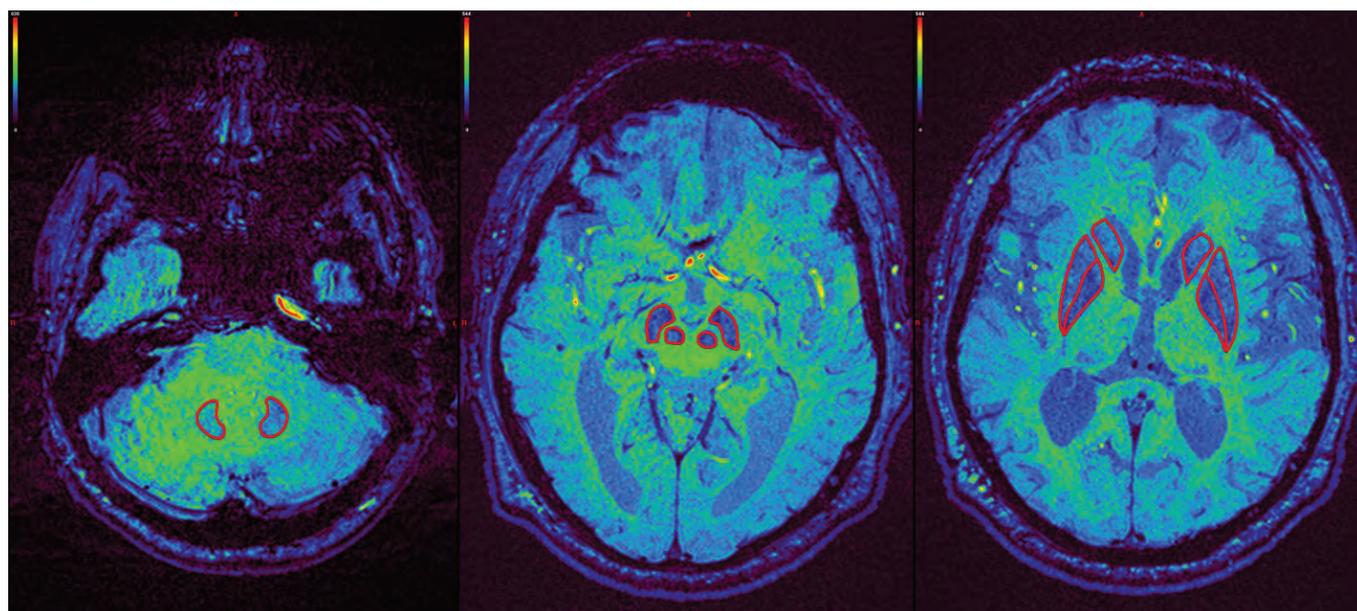


Рис. 1. Регионы интереса измерения степени депонирования железа в режиме цветного картирования
Fig. 1. A current major focus of interest for measuring the degree of iron deposition in the mode of color mapping

женный сигнал, то чем меньше получаемый показатель, тем больше металла находится в изучаемой области.

Для оценки функции базальных ганглиев всем пациентам выполнялась диффузионно-тензорная МРТ с определением значений фракционной анизотропии в исследуемых отделах головного мозга: ЧС, КЯ, БШ (внутренний и наружный сегменты), ХЯ, скорлупа — все с обеих сторон. Получение количественных переменных производилось в автоматическом режиме с использованием атласа AAL2 в программной среде DSI Studio [18, 19].

После получения переменных проводилась статистическая обработка в среде Statistica 12 компании StatSoft (США). С целью выявления достоверных различий использовался непараметрический тест Манна–Уитни, для определения корреляционных связей применялся критерий Спирмена.

Результаты. При проведении стандартного непараметрического теста Манна–Уитни были обнаружены достоверные различия в уровне ФА в левом бледном шаре и правом красном ядре у пациентов со II и III стадиями БП (табл. 2).

Обнаружены статистически достоверные корреляции между уровнем ФА в левой скорлупе и гипоинтенсивностью сигнала от правой и левой ЧС, правого и левого КЯ, правого и левого БШ и правого хвостатого ядра. ФА правой скорлупы имела единственную положительную корреляцию с уровнем гипоинтенсивности сигнала в левой ЧС. Уровень ФА левого КЯ положительно коррелировал с степенью гипоинтенсивности сигнала от правой и левой ЧС, правого КЯ, левой скорлупы, правого и левого БШ, а также правого ХЯ.

У пациентов с III стадией БП мы обнаружили картину, отличную от той, которая наблюдалась

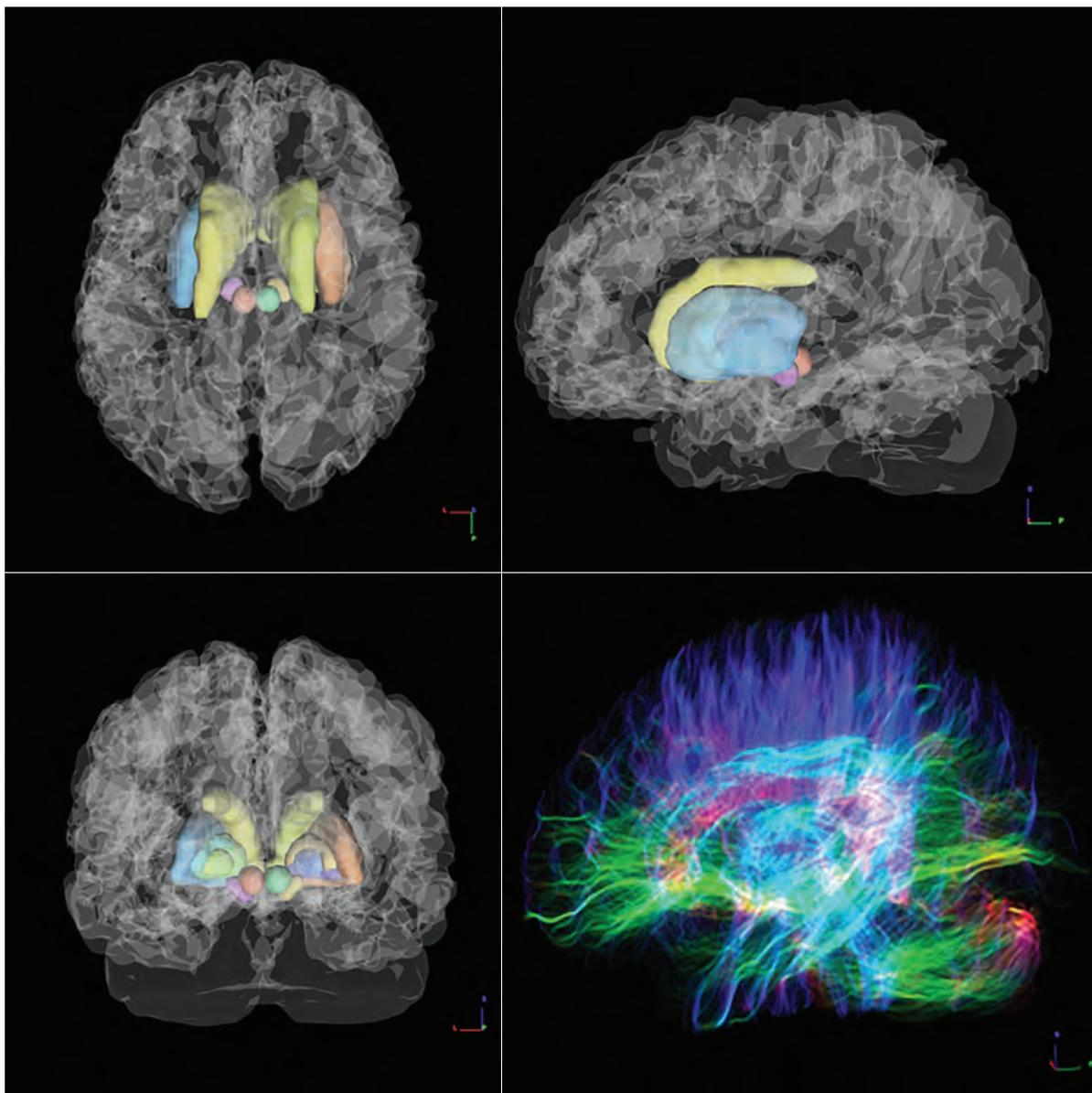


Рис. 2. Картирование зон интереса для определения параметров фракционной анизотропии
Fig. 2. Mapping of zones of interest for determining the parameters of fractional anisotropy

Таблица 2

Различия уровня фракционной анизотропии в базальных ганглиях у пациентов со II и III стадиями болезни Паркинсона по Хен/Яру

Область интереса	II стадия M [LQ; UQ]	III стадия M [LQ; UQ]	p
Левый бледный шар	0,322 [0,292; 0,355]	0,288 [0,280; 0,317]	0,011
Правое красное ядро	0,491 [0,482; 0,498]	0,429 [0,413; 0,446]	0,030

Table 2

Differences in the level of fractional anisotropy in the basal ganglia in patients with stage II and stage III of Parkinson's disease according to Hoehn/Yahr

Focus of interest	Stage II M [LQ; UQ]	Stage III M [LQ; UQ]	p
Left pale globe	0,322 [0,292; 0,355]	0,288 [0,280; 0,317]	0,011
Right red nucleus	0,491 [0,482; 0,498]	0,429 [0,413; 0,446]	0,030

Таблица 3

Корреляционные связи показателей фракционной анизотропии с уровнем гипоинтенсивности сигнала в проекции исследуемых зон у пациентов со II стадией болезни Паркинсона

	Левая черная субстанция (сред.)	Левая черная субстанция (макс.)	Правая черная субстанция (сред.)	Левое красное ядро (сред.)	Правое красное ядро (сред.)	Левая скорлупа (сред.)	Левый бледный шар (сред.)	Правый бледный шар (сред.)	Правое хвостатое ядро (мин.)
Левая скорлупа ФА	0,86		0,83	0,70	0,80		0,71	0,73	0,80
Правая скорлупа ФА		0,68							
Левое красное ядро ФА	0,71		0,74		0,77	0,73	0,75	0,69	0,74

Table 3

Correlations between the indicators of fractional anisotropy and the level of hypointensity signal in the projection of the zones under study in patients with stage II of Parkinson's disease

	Left black substance (average)	Left black substance (max)	Right black substance (average)	Left red nucleus (average)	Right red nucleus (average)	Left putamen (average)	Left pale globe (average)	Right pale globe (average)	Right caudate nucleus, (min)
Left putamen, FA	0,86		0,83	0,70	0,80		0,71	0,73	0,80
Right putamen, FA		0,68							
Left red nucleus, FA	0,71		0,74		0,77	0,73	0,75	0,69	0,74

у больных со II стадией. Больше компонентов экстрапирамидной системы оказалось вовлечено в патологический процесс, однако общее число достоверных корреляций было меньше. Так, были обнаружены единственные положительные корреляционные связи между уровнем ФА и гипоинтенсивностью сигнала от исследуемых областей интереса между такими структурами, как левое ХЯ и левая скорлупа, правая скорлупа и левое ХЯ, левая ЧС и правое ХЯ соответственно. Накопление железа в левом КЯ, правой скорлупе, левом ХЯ и правом БШ коррелировало с значением ФА в правой ЧС. Также было обнаружено снижение ФА в внутреннем сегменте левого БШ, коррелировавшее с уровнем гипоинтенсивности сигнала от правого ЗЯ и правого КЯ.

Обсуждение. Согласно исследованиям последних лет, применение протокола SWI у пациентов с БП позволяет лучше объективизировать характер патологического процесса с возможным участием

железа. По данным различных авторов, у больных с БП повышенное отложение металла обнаруживается в ЧС и различных компонентах стриопаллидарной системы в сравнении с группами контроля [11–13, 15]. В исследовании J. Zhang и соавт. была выявлена корреляция между накоплением железа в базальных ганглиях и баллом по шкале UPDRS (III) [11]. Кроме того, импульсная последовательность SWI является потенциальным методом инструментального подтверждения диагноза БП, благодаря обнаружению знака «ласточкиного хвоста», который продемонстрировал свою экспериментальную эффективность в ряде работ [20, 21]. В нашем предыдущем исследовании мы обнаружили достоверные корреляции между накоплением железа в различных структурах экстрапирамидной системы и результатами клинического обследования по шкалам UPDRS (общий балл, II и III разделы), GABS, FOG, а также шкале депрессии Бека у пациентов с III стадией БП [22],

Таблица 4

Корреляционные связи показателей фракционной анизотропии с уровнем гипоинтенсивности сигнала в проекции исследуемых зон у пациентов с III стадией болезни Паркинсона

	Правое зубчатое ядро (сред.)	Левое красное ядро (мин.)	Правое красное ядро (сред.)	Левая скорлупа (сред.)	Правая скорлупа (сред.)	Правый бледный шар (сред.)	Левое хвостатое ядро (мин.)	Левое хвостатое ядро (макс.)	Правое хвостатое ядро (макс.)
Левое хвостатое ядро ФА				0,79					
Правая скорлупа ФА								0,82	
Левая черная субстанция ФА									0,80
Правая черная субстанция ФА		0,72			0,73	0,69	0,72		
Левый бледный шар, внутренний сегмент ФА	0,77		0,75						

Table 4

Correlations between the indicators of fractional anisotropy and the level of hypointensity signal in the projection of the zones under study in patients with stage III of Parkinson's disease

	Right dentate nucleus of cerebellum (average)	Left red nucleus (min)	Right red nucleus (average)	Left putamen (average)	Right putamen (average)	Right pale globe (average)	Left caudate nucleus (min)	Left caudate nucleus (max)	Right caudate nucleus (max)
Left caudate nucleus, FA				0,79					
Right putamen, FA								0,82	
Left black substance, FA									0,80
Right black substance, FA		0,72			0,73	0,69	0,72		
Left pale globe, interior segment, FA	0,77		0,75						

что отражает влияние накопления большего количества металла в базальных ганглиях на формирование различных осложнений при прогрессировании заболевания. Однако нами не было выявлено статистически значимых различий в накоплении железа в проекции исследуемых зон между группами пациентов со II и III стадиями заболевания. В данном исследовании были обнаружены достоверно более низкие показатели ФА в левом БШ и правом КЯ у больных с III стадией по Хен/Яру, чем у пациентов со II стадией. Наблюдаемые изменения демонстрируют вовлеченность обеих структур в прогрессирование БП. КЯ является важным компонентом экстрапирамидной системы, помимо всего прочего участвуя в формировании эфферентного пути от стриопаллидарного комплекса к мотонейронам спинного мозга — *tr. rubrospinalis*, а также образуя связи с ЗЯ мозжечка — *tr. dentatorubralis*. В свою очередь, БШ выступает в роли одного из центральных звеньев регуляции деятельности экстрапирамидной системы, так как в него направляются эфферентные системы стриатума, а выходят пути к ядрам таламуса, спинному мозгу (паллидо-ретикуло-спинномозговой путь) и др., тем самым обеспечивая функциональное взаимодействие между полосатым телом и другими структурами головного мозга.

У пациентов со II стадией БП были обнаружены многочисленные корреляции между накоплением железа в одних структурах экстрапирамидной системы и снижением ФА в других. Более низкий уровень

ФА в левой скорлупе положительно коррелировал с снижением интенсивности сигнала от ЧС, КЯ, БШ (все с обеих сторон) и правого ХЯ. В то же время значения ФА правой скорлупы имело корреляционную связь с гипоинтенсивностью сигнала от левой ЧС, а ФА левого КЯ с уровнем гипоинтенсивности сигнала от ЧС, БШ (все с обеих сторон), а также правого КЯ, левой скорлупы и правого ХЯ. Стоит отметить, что количественное измерение степени гипоинтенсивности сигнала от исследуемых зон на SWI-изображениях позволяет оценить степень накопления железа. Таким образом, была обнаружена взаимосвязь между накоплением железа, с одной стороны, и нарушением функции и структурной целостности, с другой, в различных компонентах стриопаллидарной системы.

Как известно, БП характеризуется гибелью дофаминергических нейронов компактной части ЧС и дегенерацией нигростриарного пути, что приводит к снижению синтеза и высвобождения дофамина из нигростриарных терминалей в стриатуме (хвостатое ядро и скорлупа) и является причиной развития двигательных нарушений [4]. Вероятно, накопление реактивного двухвалентного железа в ЧС может приводить к повреждению нейронов посредством образования гидроксильных радикалов в ходе реакции Фентона, что в свою очередь ведет к усугублению дегенеративных изменений нигростриарного пути и большому нарушению функции и целостности структур стриатума (в частности, скорлупы), про-

являющиеся снижением уровня ФА. Интересными представляются корреляции между значением ФА левой скорлупы и уровнем гипointенсивности сигнала от левого БШ и левой ЧС. В норме взаимодействие данных структур происходит посредством двух путей: прямого — непосредственной связи стриатума с внутренним сегментом БШ, и непрямого — эфферентные волокна скорлупы и ХЯ достигают наружного сегмента БШ, затем субталамического ядра и уже потом внутреннего сегмента БШ. При БП происходит преобладание непрямого пути, ослабление возбуждающих таламокортикальных влияний на моторную кору, что приводит к гипокинезии и мышечной ригидности [4]. По результатам нашего исследования, прослеживается связь между накоплением железа как в ЧС, так и БШ и его возможное влияние на снижение функциональности и нарушение структурной целостности скорлупы. Таким образом, нарушается взаимодействие ЧС–скорлупа–БШ, что может приводить к прогрессированию заболевания и усугублению двигательных нарушений.

При проведении статистического анализа у пациентов с III стадией БП были обнаружены достоверные корреляционные взаимодействия между снижением значений ФА правой и левой ЧС, правой скорлупы, левого ХЯ, а также внутреннего сегмента левого БШ и накоплением железа в различных компонентах экстрапирамидной системы. В сравнении с результатами обследования больных со II стадией заболевания обнаруживается большее число пораженных структур, что согласуется с общепринятыми представлениями о характере прогрессирования БП, сопровождающегося обширным вовлечением подкорковых ядер в патологический процесс.

Таким образом, депонирование железа в базальных ганглиях при БП вносит значительный вклад в прогрессирование заболевания и оказывает влияние на формирование большинства двигательных проявлений у данной категории пациентов. Динамическая неинвазивная оценка степени накопления исследуемого металла в компонентах стриопаллидарной системы позволит более тщательно отслеживать ход течения нейродегенеративного процесса и формировать группы наблюдения по риску возникновения осложнений БП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. Москва: МЕДпресс-информ; 2015:384. [Levin O.S., Fedorova N.V. Parkinson's disease. Moscow: MEDpress-inform; 2015:384. (In Russian)].
2. Tanner C.M., Goldman S.M. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol. Clin.* 1996;14(2):317–335.
3. Kanasi E., Ayilavarapu S., Jones J. The aging population: demographics and the biology of aging. *Periodontol.* 2000. 2016;72(1):13–18. <https://doi.org/10.1111/prd.12126>.
4. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона. М.: Миклош; 2006:217. [Litvinenko I.V. Parkinson's disease. M.: Miklosh; 2006:217. (In Russian)].
5. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Труфанов А.Г. Болезнь Паркинсона и синдромы паркинсонизма: Учебное пособие. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2012:80. [Litvinenko I.V., Odinak M.M., Trufanov A.G. Parkinson's disease and parkinsonian syndromes. SPb.: ELBI-SPb; 2012:80. (In Russian)].
6. Haacke E.M., Xu Y., Cheng Y.C., Reichenbach J.R. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magn. Reson. Med.* 2004;52(3):612–618. <https://doi.org/10.1002/mrm.20198>.
7. Пронин И.Н., Туркин А.М., Долгушин М.Б., Подопригора А.Е., Пяшина Д.В., Родионов П.В. и др. Тканевая контрастность, обусловленная магнитной восприимчивостью: применение в нейрорентгенологии. Медицинская визуализация. 2011;3:75–84. [Pronin I.N., Turkin A.M., Dolgushin M.B., Podoprigora A.E., Pyashina D.V., Rodionov P.V. et al. Tissue Contrast Based on Magnetic Susceptibility: Application in Neuroradiology. *Medical Visualization.* 2011;3:75–84. (In Russian)].
8. Lhermitte J., Kraus W.M., McAlpine D. On the occurrence of abnormal deposits of iron in the brain in parkinsonism with special reference to its localization. *J. Neurol. Psychopathol.* 1924;5(19):195–208. <https://doi.org/10.1136/jnnp.s1-5.19.195>.
9. Ramos P., Santos A., Pinto N.R., Mendes R., Magalhaes T., Almeida A. Iron levels in the human brain: a post-mortem study of anatomical region differences and age-related changes. *J. Trace. Elem. Med. Biol.* 2014;28(1):13–17. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2013.08.001>.
10. Wang Z., Luo X.G., Gao C. Utility of susceptibility-weighted imaging in Parkinson's disease and atypical Parkinsonian disorders. *Transl. Neurodegener.* 2016;5:17. <https://doi.org/10.1186/s40035-016-0064-2>.
11. Zhang J., Zhang Y., Wang J., Cai P., Luo C., Qian Z. et al. Characterizing iron deposition in Parkinson's disease using susceptibility-weighted imaging: an in vivo MR study. *Brain Res.* 2010;1330:124–130. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.03.036>.
12. Zhang W., Sun S.G., Jiang Y.H., Qiao X., Sun X., Wu Y. Determination of brain iron content in patients with Parkinson's disease using magnetic susceptibility imaging. *Neurosci. Bull.* 2009;25(6):353–360. <https://doi.org/10.1007/s12264-009-0225-8>.
13. Wu S.F., Zhu Z.F., Kong Y., Zhang H.P., Zhou G.Q., Jiang Q.T. et al. Assessment of cerebral iron content in patients with Parkinson's disease by the susceptibility-weighted MRI. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014;18(18):2605–2608.
14. Dashtipour K., Liu M., Kani C., Dalaie P., Obenaus A., Simmons D. et al. Iron Accumulation Is Not Homogenous among Patients with Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis.* 2015;2015:8. <https://doi.org/10.1155/2015/324843>.
15. Qiao P.F., Shi F., Jiang M.F., Gao Y., Niu G.M. Application of high-field magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Exp. Ther. Med.* 2017;13(5):1665–1670. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3551>.
16. Haacke E.M., Tang J., Neelavalli J., Cheng Y.C.N. Susceptibility mapping as a means to visualize veins and quantify oxygen saturation. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2010;32(3):663–676. <https://doi.org/10.1002/jmri.22276>.
17. Tang J., Liu S., Neelavalli J., Cheng Y.C.N., Buch S., Haacke E.M. Improving susceptibility mapping using a threshold-based K-space/image domain iterative reconstruction approach. *Magn. Reson. Med.* 2013;69(5):1396–1407. <https://doi.org/10.1002/mrm.24384>.
18. Tzourio-Mazoyer N., Landeau B., Papathanassiou D., Crivello F., Etard O., Delcroix N. et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage.* 2002;15(1):273–289. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>.
19. Rolls E.T., Joliot M., Tzourio-Mazoyer N. Implementation of a new parcellation of the orbitofrontal cortex in the automated anatomical labeling atlas. *Neuroimage.* 2015;122:1–5. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.075>.
20. Schwarz S.T., Afzal M., Morgan P.S., Bajaj N., Gowland P.A., Auer D.P. The «swallow tail» appearance of the healthy nigrosome — a new accurate test of Parkinson's disease: a case-control and retrospective cross-sectional MRI study at 3T.

- PLoS One*. 2014;9(4):e93814. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093814>.
21. Gao P., Zhou P.Y., Li G., Zhang G.B., Wang P.Q., Liu J.Z. et al. Visualization of nigrosomes-1 in 3T MR susceptibility weighted imaging and its absence in diagnosing Parkinson's disease. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2015;19(23):4603–4609.
 22. Труфанов А.Г., Юрин А.А., Буряк А.Б. Визуализация железа по данным изображений, взвешенных по неоднородности магнитного поля (SWI), в базальных ган-
глиях на ранних и развернутых стадиях болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2):30–36. [Trufanov A.G., Yurin A.A., Buriak A.B., Sandalov S.A., Odinak M.M., Litvinenko I.V. Susceptibility-weighted MR imaging (SWI) of basal ganglia iron deposition in the early and advanced stages of Parkinson's disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):30–36. (In Russian)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2-30-36>.

Поступила 11.11.19
Принята к печати 08.12.19

ШКАЛА КЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ СОНЛИВОСТИ

Ковров Г.В., Посохов С.И., Шадьжева Т.И., Пикалов К.А., Бугаева П.Е., Кондукова Д.В.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Дневная сонливость имеет большую медико-социальную значимость и зависит от разнообразных внутренних и внешних факторов. Недостатком существующих современных анкетных методик является то, что они не включают в себя многие клинические проявления сонливости.

Цель работы. Создание и апробация оригинальной шкалы для оценки повседневной сонливости с использованием расширенного спектра клинических проявлений.

Материал и методы. В шкалу клинической оценки сонливости (ШКОС) были включены 28 вопросов, оценивающие выраженность физических и психических проявлений дневной сонливости. ШКОС была апробирована на 72 здоровых студентах медицинского вуза (средний возраст 22 года). Полученные результаты были сопоставлены с показателями шкалы сонливости Эворта (ESS — Epworth Sleepiness Scale) и индекса тяжести инсомнии (ISI — Insomnia Severity Index).

Результаты. Показано, что ШКОС имеет высокую надежность при выявлении сонливости. Коэффициент корреляции альфы Кронбаха составил 0,86, стандартизированный коэффициент альфа равнялся 0,79. Более выраженная дневная сонливость по ШКОС была отмечена у студентов со сниженным качеством сна. Шкала Эворта коррелировала со ШКОС, $r = +0,488$ ($p < 0,001$) и не могла достоверно выявить разный уровень сонливости у студентов с разным качеством сна, тогда как ШКОС достоверно различала выраженность сонливости, связанную с разным качеством ночного сна студентов.

Заключение. Оригинальная ШКОС является анкетной методикой, дополняющей возможности по оценке и изучению сонливости. ШКОС при сравнении со шкалой Эворта оказалась более чувствительным индикатором сонливости.

Ключевые слова: дневная сонливость; шкала сонливости; шкала Эворта.

Для цитирования: Ковров Г.В., Посохов С.И., Шадьжева Т.И., Пикалов К.А., Бугаева П.Е., Кондукова Д.В. Шкала клинической оценки сонливости. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(1):38–42. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-1-38-42.

Для корреспонденции: Ковров Г.В., e-mail: kgv2006@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Ковров Г.В., <https://orcid.org/0000-0002-3564-6798>

Шадьжева Т.И., <https://orcid.org/0000-0002-6776-5003>

CLINICAL SLEEPINESS SCALE

Kovrov G.V., Posokhov S.I., Shadyzheva T.I., Pikalov K.A., Bugaeva P.E., Kondukova D.V.

First MSMU of the Ministry of Health of Russia named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia

Daytime sleepiness has great medical and social significance and depends on a variety of internal and external factors. The disadvantage of existing modern questionnaire methods is that they do not include many clinical manifestations of somnolence.

The purpose of the study was creation and testing of an original scale for assessing daily sleepiness (Clinical Sleepiness Scale — CSS) using a wider range of clinical manifestations.

Material and methods. 28 clinical questions were included in the questionnaire, assessing the severity of the physical and mental manifestations of daytime sleepiness. The CSS was approbated on 72 healthy students of a medical university (average age — 22 years). The results were compared with the Epworth sleepiness scale e and Insomnia severity index.

Results. It is shown that CSS has a high degree of coherence. The Alpha-Cronbach correlation coefficient was 0,86, the standardized Alpha coefficient was 0,79. More pronounced daytime sleepiness in CSS was observed in students with reduced quality of sleep. The Epworth scale correlated with CSS ($+0,488$, $p < 0,001$), and could not reliably distinguish between different levels of sleepiness in students with different sleep quality, whereas CSS significantly distinguished the severity of sleepiness associated with the quality of night sleep of students.

Conclusion. The created original CSS is a complete questionnaire supplementing the ability to assess daytime sleepiness. CSS compared with the Epworth scale turned out to be a more sensitive indicator of sleepiness.

Keywords: daytime sleepiness; sleepiness scale; Epworth sleepiness scale.

For citation: Kovrov G.V., Posokhov S.I., Shadyzheva T.I., Pikalov K.A., Bugaeva P.E., Kondukova D.V. Clinical Sleepiness Scale. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2020;25(1):38–42. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-1-38-42.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Kovrov G.V., <https://orcid.org/0000-0002-3564-6798>

Введение. Дневная сонливость имеет большую медико-социальную значимость и зависит от разнообразных внутренних и внешних факторов [1, 2]. Распространенность ежедневной сонливости в популяции составляет около 20% [3]. Дневная сонливость тесно связана с нерегулярным режимом сна, с недостатком его продолжительности и качества [4], нарушениями сна разной этиологии [5–7]. Социальные аспекты дневной сонливости проявляются прежде всего в снижении производительности труда, повышенной аварийности и травматизме на производстве [2, 8–10]. Активно используемые современные анкетные методы оценки сонливости позволяют выявлять патологические состояния, ассоциированные с повышенной дневной сонливостью. Недостатком этих методик является то, что они не включают в себя многие клинические проявления сонливости, что, возможно, снижает точность в оценке степени нарушений бодрствования [11]. В частности, наиболее известная шкала сонливости Эпворта оценивает только вероятность засыпания в разных условиях, что косвенно позволяет судить о величине того аспекта сонливости, который связан с засыпанием [12]. Такие клинические особенности, как изменчивость сонливости в течение дня под влиянием разнообразных причин, снижение физической и психической активности, в том числе и когнитивных функций, и другие симптомы являются проявлением сонливости, как правило, учитываются в клинической практике, но не учитываются в имеющихся шкалах по оценке сонливости [13]. Предполагается, что создание новой шкалы оценки субъективной сонливости позволит расширить методический аппарат для ее оценки.

Цель работы — создание и апробация оригинальной шкалы для оценки повседневной сонливости с использованием оптимального по разнообразию спектра клинических проявлений.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 72 здоровых студента медицинского вуза (средний возраст 22 года). Была создана оригинальная шкала клинической оценки сонливости (ШКОС), состоящая из 28 вопросов, характеризующих проявления сонливости. Все вопросы представлены в виде двух блоков: 1) оценка активности днем, 2) оценка частоты и выраженности симптомов сонливости, появляющихся при ее возникновении (табл. 1).

Частота появления симптомов ранжировалась по 4-балльной системе: 1 балл — нет симптома, 2 — редкое появление, 3 — частое появление симптома и 4 — практически постоянное присутствие симптома. Простое суммирование выявленных частот появления симптомов дает суммарную балльную оценку дневной сонливости.

Испытуемым также предлагалось оценить качество их ночного сна с двумя вариантами ответа на вопрос: «Ваш обычный сон: 1 — хорошего качества, 2 — сниженного качества». Проводилось сравнение результатов анкетирования двух групп испытуемых — удовлетворенных качеством ночного сна (34 человека) и оценивающих качество сна на более низком уровне (38 человек). Результаты были проанализированы с использованием статистики альфы Кронбаха, позволяющей выявить степень согласованности вопросов ШКОС. Разработанная анкета сравнивалась с показателями шкалы сонливости Эпворта и анкетой «Индекс тяжести инсомнии» (Insomnia Severity Index) [14] с использованием корреляционного анализа и параметрического Т-критерия для независимых переменных.

Результаты. Средняя величина оценки степени сонливости по ШКОС составила $64,91 \pm 1,13$ балла. Анализ согласованности 28 вопросов ШКОС показал, что коэффициент корреляции альфы Кронбаха составил 0,86, стандартизированный коэффициент альфа равнялся 0,79, средняя величина коэффициента корреляции между вопросами опросника составила $0,1864 \pm 0,0078$. Среднеквадратичное отклонение величины корреляции — 0,135 (рис. 1). Полученные результаты показывают внутреннюю согласованность характеристик, описывающих сонливость и хорошую степень их надежности.

Из рис.1 следует, что в опросник не входят связанные между собой вопросы, имеющие сильные корреляционные связи.

Проведение корреляционного анализа между показателями использованных шкал выявило что показатели ШКОС коррелируют с показателями шкалы Эпворта ($r = 0,488, p < 0,001$) и с индексом тяжести инсомнии ($r = 0,622, p < 0,001$). Шкала Эпворта также коррелирует индексом тяжести инсомнии ($r = 0,28, p < 0,05$). Эти данные демонстрируют, что показатель ШКОС не повторяет полностью показатели шкалы Эпворта, имеет самостоятельное значение и тесную связь с качеством ночного сна.

Сравнение выраженности дневной сонливости, определяемой в двух группах испытуемых с разным субъективным качеством ночного сна, показало, что сонливость, оцененная по ШКОС, была выше во 2-й группе, в которой качество ночного сна оценивалось ниже. Выраженность сонливости при хорошем сне была $59,5 \pm 2,11$ балла, а при сниженном качестве ночного сна $68,3 \pm 3,43$ балла ($p < 0,001$). Сравнение степени сонливости в этих группах оцененной по шкале Эпворта не выявило достоверных различий — $8,3 \pm 0,83$ балла в группе с хорошим сном и $8,8 \pm 1,54$ балла в группе со сном низкого качества ($p > 0,05$).

Таблица 1

Шкала клинической оценки повседневной сонливости

Оцените свое повседневное состояние
Ваш обычный ночной сон хорошего качества? (хорошего, среднего, плохого)
После обычного для вас ночного сна вы высыпаетесь? (да высыпаюсь, практически высыпаюсь, высыпаюсь не полностью, не высыпаюсь совсем)
Вы отмечаете у себя дневную сонливость? (нет, редко, часто, постоянно)
У вас бывает необходимость определенных усилий для поддержания бодрствования? (нет, редко, средне, часто)
Вам мешает работать дневная сонливость? (не мешает, слабо, средне, сильно мешает, очень сильно мешает)
Вы быстро утомляетесь от физической нагрузки? (не утомляюсь, долго, быстро, очень быстро)
Вы быстро утомляетесь от умственной нагрузки? (не утомляюсь, долго, быстро, очень быстро)
У вас отмечаются эпизоды желания отдохнуть, полежать? (нет, редко, часто, постоянно)
Как долго для отдыха вы предпочитаете находиться с закрытыми глазами? (так не отдыхаю, секунды, 1–5 минут, 5–15 минут)
У вас бывает дневные засыпания или дремотное состояние? (нет, 1 раз в неделю, через день, каждый день, несколько раз в день)
Вы можете заснуть или задремать сидя на стуле? (нет, редко, часто, постоянно)
Вы днем легко засыпаете? (с трудом, легко)
Насколько выражена у вас сонливость перед дневным засыпанием? (не бывает, слабая, сильная, очень сильная, непреодолимая)
В течение дня у вас сонливость присутствует постоянно или периодически появляется и проходит? (постоянная, периодическая, не бывает)
При наличии сонливости днем
У вас бывает ощущение тяжести и/или «рези» в веках? (нет, редко, средне, часто)
У вас бывает желание закрыть глаза? (нет, редко, часто, постоянно)
У вас бывает зевота? (нет, редко, часто, постоянно)
У вас бывает непроизвольное потягивание? (нет, редко, средне, часто)
У вас бывает учащение морганий? (нет, редко, средне, часто)
У вас бывает трудность открывания глаз после их непроизвольного или произвольного закрывания? (нет, редко, средне, часто)
У вас бывает легкое головокружение и/или легкое ощущение удовольствия? (нет, редко, средне, часто)
У вас бывают эпизоды потери темы разговора при общении? (нет, редко, средне, часто)
У вас бывает повышенная отвлекаемость или затруднение продолжения текущей работы? (нет, редко, средне, часто)
У вас бывают эпизоды периодических непроизвольных наклонов головы? (нет, редко, средне, часто)
У вас бывает резкое «скидывание» головы после засыпания в положении сидя? (нет, редко, средне, часто)
У вас бывает эпизодическое ощущение слабости или тяжести в руках, ногах, теле? (нет, редко, средне, часто)
У вас бывает появление посторонних образов при закрытых глазах? (нет, редко, средне, часто)
У вас бывает непроизвольное возникновение воспоминаний и/или мыслей, не связанных с текущей реальностью? (нет, редко, средне, часто)

Table 1

Clinical evaluation scale of daily sleepiness

Evaluate your daily condition
What is your regular night sleep quality? (good, average, low)
Do you feel like you got enough sleep after your usual night sleep? (yes, I get enough sleep, get almost enough sleep, don't get enough sleep, don't sleep at all)
Do you have daytime sleepiness? (no, rarely, often, constantly)
Do you need some effort to keep yourself awake? (no, rarely, sometimes, often)
Does daytime sleepiness interfere somehow your ability to work? (it does not interfere, a little, almost, appreciably interferes, greatly interferes)
Do you get tired of physical activity too soon? (do not get tired, it takes a long time to get tired, soon, very soon)
Do you get tired of mental work load too soon? (do not get tired, it takes a long time to get tired, soon, very soon)
Do you have episodes of wishing to rest, lie down? (no, rarely, often, constantly)
How long do you prefer to keep your eyes closed for relaxation? (I do not relax this way, a few seconds, 1–5 minutes, 5–15 minutes)
Do you fall asleep at daytime or do you have drowsiness? (no, once a week, every other day, every day, several times a day)
Can you fall asleep or have a nap sitting on a chair? (no, rarely, often, constantly)
Do you easily fall asleep at daytime? (it's difficult to me; yes, I do)
How pronounced is your drowsiness before falling asleep during the day? (it doesn't happen to me, it's weak, strong, very strong, irresistible)
Do you have drowsiness constantly or does it periodically appear and disappear? (it's (constant, periodic, I never have it)
If you have sleepiness at daytime
Do you have a feeling of heaviness and/or sore in your eyelids? (no, rarely, sometimes, often)
Do you have a wish to close your eyes? (no, rarely, often, constantly)
Do you yawn? (no, rarely, often, constantly)
Do you have involuntary pandiculation? (no, rarely, sometimes, often)
Do you blink frequently? (no, rarely, sometimes, often)
Do you have difficulty opening your eyes after closing them involuntarily or voluntarily? (no, rarely, sometimes, often)
Do you have slight dizziness and/or a slight sensation of pleasure? (no, rarely, sometimes, often)
Do you have episodes of losing the thread of the conversation when communicating? (no, rarely, sometimes, often)
Can you be easily distracted and is it difficult to continue doing your work? (no, rarely, sometimes, often)
Do you have episodes of occasional involuntary head movements? (no, rarely, sometimes, often)
Do you experience a sharp «toss» of the head after falling asleep in a sitting position? (no, rarely, sometimes, often)
Do you experience an episodic sensation of weakness or heaviness in your arms, legs, body? (no, rarely, sometimes, often)
Do you experience the appearance of extraneous imagery with your eyes closed? (no, rarely, sometimes, often)
Do you occasionally experience memories and/or thoughts that are not related to the current moment? (no, rarely, sometimes, often)

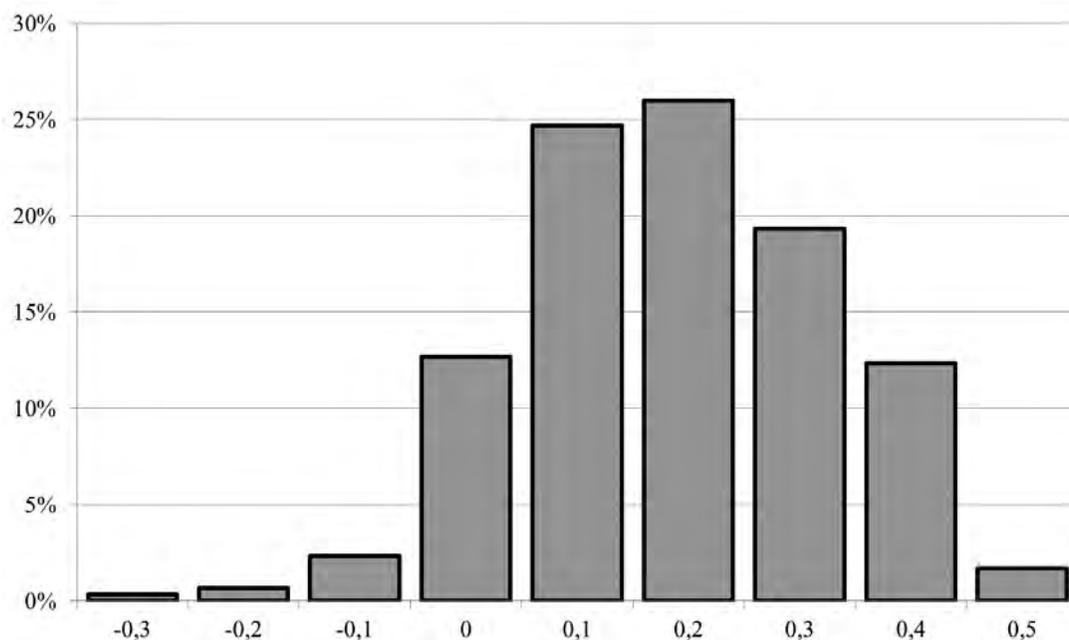


Рис. 1. Частотная гистограмма распределения коэффициентов корреляций между разными вопросами шкалы сонливости
Fig. 1. Frequency histogram of the distribution of correlation coefficients between different questions on the sleepiness scale

Обсуждение. Исследователи, изучающие сонливость [15], полагают, что разработка оптимальных методов количественной оценки субъективного восприятия и эмоционального реагирования на дневную сонливость должна быть в центре внимания специалистов. Все предлагаемые в ШКОС вопросы направлены на оценку симптомов сонливости, появляющихся именно на фоне ее возникновения.

Высокий коэффициент корреляции альфы Кронбаха свидетельствует о том, что использованные нами вопросы характеризуют выраженность дневной сонливости с высокой степенью надежности.

Использованный в работе подход, с нашей точки зрения, позволяет повысить точность определения степени сонливости за счет включения в нее разнообразных субъективных признаков сонливости.

Сравнение ШКОС и шкалы Эпворта показало, что сонливость, оцененная по ШКОС в двух группах испытуемых, достоверно отличается (сонливость ниже при хорошем сне), тогда как сонливость, измеренная по шкале Эпворта, нет. Таким образом, шкала Эпворта оказалась нечувствительна к выявлению сонливости, связанной с субъективным качеством сна у здоровых людей.

Факт меньшей значимости шкалы Эпворта в оценке сонливости, ассоциированной с низким качеством ночного сна, подтвердил и корреляционный анализ. Качество сна, оцененное испытуемыми по индексу тяжести инсомнии, имело достоверную положительную корреляцию со шкалой Эпворта и ШКОС. Однако было показано, что симптоматика сонливости, оцененная по ШКОС, в большей степени связана с качеством ночного сна ($r = 0,622$), чем величина сонливости, оцененная шкалой Эпворта, — в этом случае коэффициент корреляции более чем в 2 раза слабее ($r = 0,28$).

Показано также, что взаимосвязь ШКОС и шкалы Эпворта проявилась в относительно невысокой корреляции ($r = 0,49$). Причиной этого, вероятно, является разная идеология создания этих шкал. Шкала Эпворта оценивает только одно проявление сонливости, а именно вероятность засыпания, или величину сонливости, предшествующей дневному сну. В основе предлагаемой ШКОС симптомы сонливости отражают не только вероятность засыпания, но и другие ее проявления — снижение физической и психической активности, частоту появления эпизодов сонливости, появление желания закрыть глаза и другие.

ШКОС, основанная на определении силы и частоты появления симптомов сонливости, может быть дополнительным методическим аппаратом при изучении дневной сонливости как у здоровых, так и у больных людей. В дальнейшем необходима апробация ШКОС на здоровых людях более старшего возраста и пациентах с нарушениями сна и бодрствования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kryger M., Roth T., Dement W.C. Principles and Practice of sleep medicine. Elsevier, 2017:1766.
2. Дорохов В.Б. Сомнология и безопасность профессиональной деятельности. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* 2013;63(1):33–47. DOI: 10.7868/S0044467713010048. [Dorokhov V.B. Somnology and occupational safety. *Zh. vyssh. nerv. deiat. im. I.P. Pavlova.* 2013;63(1):33–47. (In Russian)]. DOI: 10.7868/

- S0044467713010048.
3. Hublin C., Kaprio J., Partinen M., Heikkilä K., Koskenvuo M. Daytime sleepiness in an adult, Finnish population. *Journal of Internal Medicine*. 1996;239:417–423. DOI:10.1046/j.1365-2796.1996.475826000.x.
 4. Roehrs T., Shore E., Papineau K., Rosenthal L., Roth T. A two-week sleep extension in sleepy normals. *Sleep*. 1996;19:576–582. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8899937>.
 5. Freitas Â.M., Portugez M.W., Russomano T., Freitas M., Silvello S.L.D.S., Costa J.C.D. Effects of an alternating work shift on air traffic controllers and the relationship with excessive daytime sleepiness and stress. *Arq. Neuropsiquiatr*. 2017;75(10):711–717. DOI: 10.1590/0004-282X20170123.
 6. Slater G., Steier J. Excessive daytime sleepiness in sleep disorders. *J. Thorac. Dis.* 2012;4(6):608–616. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.10.07.
 7. Нодель М.Р., Шевцова К.В. Гиперсомния при болезни Паркинсона: диагностика, патофизиология, подходы к терапии. *Неврологический журнал*. 2017;2:57–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-2>. [Nodel' M.R., Shevtsova K.V. Hypersomnia in Parkinson's disease: diagnosis, pathophysiology and management strategies. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2017;2:57–63. (In Russian)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-2-56-63>.
 8. Strohl K.P., Brown D.B., Collop N., George C., Grunstein R., Han F. et al. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: sleep apnea, sleepiness, and driving risk in noncommercial drivers. An update of a 1994 Statement. ATS Ad Hoc Committee on Sleep Apnea, Sleepiness, and Driving Risk in Noncommercial Drivers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013;187(11):1259–1266. DOI: 10.1164/rccm.201304-0726ST.
 9. D'Ambrosio C., Bowman T., Mohsenin V. Quality of life in patients with obstructive sleep apnea: effect of nasal continuous positive airway pressure — a prospective study. *Chest*. 1999;115(1):123–129. DOI: 10.1378/chest.115.1.123.
 10. Adams N., Strauss M., Schluchter M., Redline S. Relation of measures of sleep-disordered breathing to neuropsychological functioning. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;163(7):1626–1631. DOI: 10.1164/ajrccm.163.7.2004014.
 11. Smith S., Rossdale J., Serry Y., Sekaran A., Drakatos P., Steier J. Multiple dimensions of excessive daytime sleepiness. *J. Thorac. Dis.* 2018;10(Suppl.1):S170–S176. DOI: 10.21037/jtd.2017.11.32.
 12. Slater G., Steier J. Excessive daytime sleepiness in sleep disorders. *J. Thorac. Dis.* 2012;4(6):608–616. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.10.07.
 13. Engleman H.M., Douglas N.J. Sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *J. Thorax. Dis.* 2004;59(7):618–622. DOI: 10.1136/thx.2003.015867.
 14. Тхостов А.Ш., Рассказова Е.И. Социокультурные факторы нарушений телесной регуляции (на модели хронической инсомнии) [Электронный ресурс]. *Психологические исследования: электрон. науч. журн.* 2011;6(20):13. URL: <http://psystudy.ru.0421100116/0072>.
 15. Smith S., Rossdale J., Serry Y., Sekaran A., Drakatos P., Steier J. Multiple dimensions of excessive daytime sleepiness. *J. Thorac. Dis.* 2018;10(Suppl.1):S170–S176. DOI: 10.21037/jtd.2017.11.32 PMID: PMC5803055 PMID: 29445541.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

АУДИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Полушин А.Ю.¹, Бобошко М.Ю.^{1,2}, Гарбарук Е.С.¹, Кожемякина М.В.¹, Полушин Ю.С.¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Потеря слуха может быть предиктором или своего рода катализатором когнитивных расстройств. Поэтому аудиологические методы исследования могут занять свое место в диагностике когнитивных нарушений или в оценке риска их появления.

Цель исследования — определить чувствительность и специфичность аудиологических методов для диагностики послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 40 пациентов (17 женщин и 23 мужчины) в возрасте от 22 до 77 лет. Всем пациентам проводили плановые полостные операции или реконструктивные операции на сосудах нижних конечностей с использованием разных видов анестезии. До и после операции проводили нейропсихологическую оценку когнитивного статуса с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA-тест) и аудиологическое обследование (отоскопия, тональная пороговая аудиометрия, речевые тесты).

Результаты. При тональной пороговой аудиометрии у всех пациентов молодого возраста пороги слуха были в пределах нормы. У 11,8% пациентов среднего возраста и у 81,8% пожилых была выявлена периферическая тугоухость. Исходное снижение когнитивных функций по результатам MoCA-теста также чаще всего наблюдалось в группе пожилых пациентов. При этом ПОКД диагностирована у 63,6% пациентов пожилого возраста, 35,3% среднего возраста и 8,3% молодых. Результаты дооперационного речевого тестирования выявили выраженные признаки дефицита центральной обработки акустической информации у пациентов всех возрастных групп. У всех пациентов пожилого возраста имели место отклонения хотя бы в одном из речевых тестов, а у 63,6% пациентов — в обоих тестах (дихотическом, RuMatrix). Выявлена высокая чувствительность речевых тестов к оценке вероятности возникновения ПОНКФ: для дихотического теста чувствительность составила 85,7%, для теста RuMatrix 78,6%.

Заключение. Речевые аудиологические тесты обладают высокой чувствительностью, что делает целесообразным их использование на этапе предоперационной диагностики. Выявление отклонений от нормы в обоих речевых тестах на дооперационном этапе может указывать на высокую вероятность развития ПОКД.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; послеоперационная когнитивная дисфункция; тугоухость; аудиологические тесты; дихотический тест; RuMatrix.

Для цитирования: Полушин А.Ю., Бобошко М.Ю., Гарбарук Е.С., Кожемякина М.В., Полушин Ю.С. Аудиологические методы исследования в диагностике послеоперационных нарушений когнитивных функций. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(1):43–51. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-1-43-51.

Для корреспонденции: Полушин Алексей Юрьевич — ассистент кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова» Минздрава России; e-mail: alexpolushin@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Полушин А.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>

Бобошко М.Ю., <https://orcid.org/0000-0003-2453-523X>

Гарбарук Е.С., <https://orcid.org/0000-0002-9535-6063>

Кожемякина М.В., <https://orcid.org/0000-0001-9573-7627>

Полушин Ю.С., <https://orcid.org/0000-0002-6313-5856>

AUDIOLOGICAL RESEARCH METHODS IN THE DIAGNOSIS OF POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION

Polushin A.Yu.¹, Boboshko M.Yu.^{1,2}, Garbaruk E.S.¹, Kozhemyakina M.V.¹, Polushin Yu.S.¹

¹Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

²Northwest State Medical University named after Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Introduction. Hearing loss may be a predictor or a kind of catalyst for cognitive disorders. This may indicate that audiological research methods can take their place in the diagnosis of cognitive impairments or in assessing the risk of their occurrence.

The aim is to determine the sensitivity and specificity of audiological methods for the diagnosis of postoperative cognitive dysfunction (POCD).

Material and methods. The study involved 40 patients (17 women and 23 men) aged 22 to 77 years. All patients underwent planned abdominal surgery or reconstructive operations on the vessels of the lower extremities using

different types of anesthesia. Before and after the operation, all patients underwent neuropsychological assessment of their cognitive status and audiological examination (otoscopy, tonal threshold audiometry, speech tests).

Results. *The hearing thresholds in a tonal audiometry in all young patients were within normal limits. Peripheral hearing loss was detected in 11,8% of middle-aged patients and 81,8% of the elderly. Initial cognitive impairment based on the results of the MoCA test was also most often observed in a group of elderly patients. POCD was diagnosed in 63,6% of elderly patients, 35,3% of middle-aged and 8,3% of young patients. The results of preoperative speech testing revealed pronounced signs of a deficit in central processing of acoustic information in patients of all age groups. In all elderly patients, there were deviations in at least one of the speech tests, and in 63,6% of patients — in both tests (dichotic, RuMatrix). The high sensitivity of speech tests to the assessment of the probability of occurrence of POCD was revealed: for the dichotic test, the sensitivity was 85,7%, for the RuMatrix test 78,6%.*

Conclusions. *Speech audiological tests are highly sensitive, which makes it appropriate to use them at the stage of preoperative diagnosis. Identify deviations from the norm in both speech tests at the preoperative stage may indicate a high probability of development of POCD.*

Key words: cognitive impairment; postoperative cognitive impairment; hearing loss; audiological tests; dichotic test; RuMatrix.

For citation: Polushin A.Yu., Boboshko M.Yu., Garbaruk E.S., Kozhemyakina M.V., Polushin Yu.S. Audiological Research Methods in the Diagnosis of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2020;25(1):43–51. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-1-43-51.

For correspondence: Polushin Alexey, e-mail: alexpolushin@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Polushin A.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>

Boboshko M.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-2453-523X>

Garbaruk E.S., <https://orcid.org/0000-0002-9535-6063>

Kozhemyakina M.V., <https://orcid.org/0000-0001-9573-7627>

Polushin Yu.S., <https://orcid.org/0000-0002-6313-5856>

Received 30.12.19
Accepted 17.01.20

Изучение нарушений когнитивных функций (НКФ) первичного генеза имеет большое значение с учетом роста продолжительности жизни и усугубления влияния на человека экзогенных факторов.

Не теряет своей актуальности и направление изучения нарушений когнитивных функций после подтвержденного факта агрессии головного мозга, в результате чего стали появляться термины, описывающие этиопатогенетическую сторону НКФ вторичного характера: постинсультные когнитивные нарушения [1, 2], послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) [3–5], или в структуре других синдромов, например посттравматическое стрессовое расстройство [6, 7].

Это делает необходимым выявление конкретных факторов риска, приводящих к соответствующему типу ментальной дисфункции. Во всех источниках упоминаются основные немодифицируемые факторы: возраст и пол [8]. Новые исследования указывают на такие факторы риска НК, как недостаточный уровень образования, одиночество (в том числе раздельная жизнь супругов, состояние развода, вдовство), алкоголизм, стресс, депрессия, гиподинамия, низкий уровень физической активности, вредные привычки депривация сна, социальная изоляция, приверженность мобильным телефонам и поисковым сетям (замена библиотекам) и т.д. [9, 10].

К факторам риска НКФ относятся заболевания и состояния: сахарный диабет, полистенозирующий процесс на экстрацеребральном уровне, двусторон-

няя нейросенсорная тугоухость, артериальная гипертензия в среднем возрасте, хроническая обструктивная болезнь легких, онкологические заболевания, кардиальная патология, аутоиммунные и нейродегенеративные заболевания, а также генетические факторы [9, 11–23].

Среди терапия-ассоциированных факторов НКФ чаще всего упоминаются лучевая терапия, общая анестезия и хирургическое вмешательство, применение полихимиотерапии и моноклональных антител, статинов и т.д. [22, 24–32].

Из морфологических (радиологических) критериев при выраженных НКФ в рутинной практике выделяют субкортикальную артериолосклеротическую энцефалопатию (болезнь Бинсвангера), перивентрикулярный лейкоареоз, двустороннюю атрофию гиппокампов, энторинальной коры, дегенерацию мозжечка, расширение периваскулярного пространства [33–35]. Интерес последних лет связан с использованием методов нейровизуализации, благодаря которым можно не только подтвердить факт наличия атрофии стратегически важных зон, но и спрогнозировать прогрессию синдрома НКФ в краткосрочном периоде [14, 34, 36, 37].

При исследовании когнитивных функций возможно использование аудиологических тестов. Состояние слуха у пациентов с деменцией находится в центре растущего клинического интереса. Последние данные свидетельствуют о том, что потеря слуха может быть предиктором или своего рода

катализатором НКФ [38–42]. В ряде исследований доказано, что снижение слуха достоверно повышает риск развития деменции [40, 43, 44]. Нарушения слуха могут протекать не только в форме периферической тугоухости, но затрагивать также и центральные отделы слуховой системы, ответственные за распознавание и интеграцию сложной акустической информации. Основными клиническими признаками центральных слуховых расстройств (ЦСР) являются трудности восприятия речи, особенно в шумной обстановке, проблемы с локализацией источника звука, снижение способности к обработке невербальной информации [45, 46]. Все эти нарушения могут сопровождаться сложными когнитивными и поведенческими симптомами [47, 48].

Существуют клинические данные о том, что у пациентов с болезнью Альцгеймера НКФ предшествуют расстройства восприятия (разборчивости) речи [49]. В этой связи тесты, направленные на выявление ЦСР, оказываются наиболее чувствительными к субклиническому когнитивному дефициту по сравнению со скрининговыми нейропсихологическими тестами [38, 50, 51]. К речевым методикам оценки состояния центральных отделов слуховой системы относятся три основные группы тестов: 1) монауральные низкоизбыточные (в том числе исследование речью на фоне шума), чувствительные к нарушениям в корковых отделах слухового анализатора; 2) дихотические, выявляющие нарушения межполушарных связей, изменения функционирования мозолистого тела; 3) тесты бинаурального взаимодействия, чувствительные к нарушениям функции высших слуховых центров [52, 53]. При этом как речевые, так и неречевые звуковые стимулы являются динамическими сенсорными сигналами, при обработке которых вовлекаются сложные эмоциональные и другие формы поведения [38].

Цель работы — определить чувствительность и специфичность аудиологических методов для диагностики ПОКД.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 40 пациентов (17 женщин и 23 мужчины). Возраст пациентов составил от 22 до 77 лет. 12 пациентов были молодого возраста ($34 \pm 7,3$ года); 17 — среднего возраста ($53 \pm 6,1$ года) и 11 пациентов были пожилого возраста ($67,8 \pm 5,1$ года). Использовалась возрастная классификация ВОЗ, в соответствии с которой молодым считается возраст от 25 до 44 лет, средним — от 45 до 59 лет и пожилым — от 60 до 74 лет.

Все пациенты пожилого возраста и 4 пациента среднего возраста страдали генерализованным атеросклерозом, им проводились плановые реконструктивные операции на сосудах нижних конечностей с использованием разных видов анестезии: общая комбинированная анестезия с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), сочетанная (эпидуральная и общая комбинированная) анестезия, комбинированная спинально-эпидуральная анестезия. Пациентам молодого возраста и 13 пациентам среднего возраста проводились плановые оперативные вме-

шательства по поводу следующих заболеваний: желчнокаменная болезнь ($n = 8$), паховая или пупочная грыжа ($n = 7$), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь ($n = 6$), кисты селезенки ($n = 2$), стеноз чревного ствола ($n = 2$) с использованием общей комбинированной анестезии с ИВЛ. Длительность анестезиологического пособия составила в группе пожилых пациентов 292 ± 86 мин, в группе молодых пациентов 138 ± 46 мин, у пациентов среднего возраста с генерализованным атеросклерозом 316 ± 106 мин, у пациентов среднего возраста без генерализованного атеросклероза 183 ± 105 мин.

Исследования проводились дважды: до и после операции.

Нейропсихологическая оценка когнитивного статуса выполнялась с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций — Montreal Cognitive Assessment (MoCA). В качестве критерия наличия когнитивной дисфункции считалась сумма баллов меньше 26. Для констатации факта ПОКД было выбрано послеоперационное снижение по шкале MoCA на 1 и более баллов по сравнению с исходным значением.

Аудиологическое обследование наряду со сбором анамнеза и отоскопией включало тональную пороговую аудиометрию в стандартном диапазоне частот по воздушной и костной проводимости. Наряду с проверкой периферического слуха оценивали состояние центральных отделов слуховой системы посредством специальных речевых тестов: дихотического числового теста и русского матричного фразового теста (Russian Matrix Sentence Test — RuMatrix) в шуме [54, 55]. Оба теста выполняли в наушниках с использованием ноутбука, оборудованного соответствующим программным обеспечением и звуковой картой.

При проведении дихотического числового теста одновременно на правое и левое ухо подавали пары разных двузначных чисел от 11 до 99 на комфортной для испытуемого громкости. Тест выполнялся в формате бинауральной интеграции, то есть пациент должен был повторять оба услышанных числа в произвольном порядке. Всего за одно исследование подавали 20 различных пар чисел. Результат подсчитывали как процент правильных ответов, при этом ответ считали правильным, если оба числа из пары были названы верно. Результаты данного теста в значительной степени зависят от функционального состояния мозолистого тела, что позволяет использовать его для оценки процессов межполушарного взаимодействия. У людей с нормальными порогами слуха результат должен быть не менее 90%, а у людей с хронической сенсоневральной тугоухостью слабой и средней степени — не менее 80% [46].

В тесте RuMatrix речевой материал представлен фразами из 5 слов, расположенных в определенном порядке (1-е слово — имя, 2-е — глагол, 3-е — числительное, 4-е — прилагательное и 5-е — существительное). Например, «Иван видит семь красных улиц», то есть все фразы синтаксически фиксированы, но семантически бессмысленны, что устраняет

Таблица 1

Результаты предоперационного и послеоперационного нейропсихологического тестирования по шкале МоСА в зависимости от возраста

Показатели	Группы пациентов	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст
Число пациентов, <i>n</i>		12	17	11
Возраст, годы		34 ± 7,3	53 ± 6,1	67,8 ± 5,1
Результат МоСА до операции (баллы)		27,0 ± 1,6	24,9 ± 2,3	21,4 ± 2,8
Число пациентов с результатом ниже нормативного до операции, <i>n</i> (%)		2 (16,7)	11 (64,8)	11 (100)
Результат МоСА после операции (баллы)		27,4 ± 2,0	25,1 ± 3,3	20,8 ± 1,9
Число пациентов с результатом ниже нормативного после операции, <i>n</i> (%)		1 (8,3)	8 (47,0)	11 (100)
ПОКД, <i>n</i> (%)		1 (8,3)	6 (35,3)	7 (63,6)

Table 1

Results of preoperational and post-operational neuropsychological testing according to the MoCA (Montreal Cognitive Assessment) scale in dependence on age

Indices	Groups of patients	Young age	Middle age	Elderly age
Number of patients, <i>n</i>		12	17	11
Age, years		34 ± 7,3	53 ± 6,1	67,8 ± 5,1
Preoperational MoCA result (points)		27,0 ± 1,6	24,9 ± 2,3	21,4 ± 2,8
Number of patients with preoperational result not up to the standard, <i>n</i> (%)		2 (16,7)	11 (64,8)	11 (100)
Post-operation MoCA result (points)		27,4 ± 2,0	25,1 ± 3,3	20,8 ± 1,9
Number of patients with post-operation result not up to the standard, <i>n</i> (%)		1 (8,3)	8 (47,0)	11 (100)
POCD (post-operation cognitive dysfunction), <i>n</i> (%)		1 (8,3)	6 (35,3)	7 (63,6)

влияние фактора догадки на результат. В процессе тестирования пациенту монаурально (на лучше слышащее или ведущее ухо) предъявляли фразы на фоне шума. Задача пациента — повторить всю услышанную фразу или отдельные слова, если полностью повторить фразу он не может. Всего испытуемому предъявляли два трека по 20 фраз в каждом (первый трек — тренировочный): при фиксированном уровне шума, равном 65 дБ УЗД (децибел уровня звукового давления). Использовали адаптивный режим предъявления, при котором интенсивность речевого сигнала менялась автоматически, уменьшаясь при правильном ответе испытуемого и увеличиваясь при неправильном ответе. Оценивали отношение сигнал/шум в дБ SNR (Signal-to-Noise Ratio — SNR), при котором достигался уровень 50% речевой разборчивости. В норме у испытуемых 60 лет и старше оно составляет $-6,9 \pm 1,1$ дБ SNR (не превышает $-5,8$ дБ SNR), а у испытуемых среднего возраста равняется $-8,7 \pm 0,9$ дБ SNR (не превышает $-7,8$ дБ SNR) [54, 55]. Тест RuMatrix, так же как и другие тесты по оценке речевой разборчивости на фоне шума, чувствителен к изменениям слуховой коры [46].

Результаты. По данным нейропсихологического тестирования в предоперационном периоде у всех пожилых пациентов были отмечены умеренные когнитивные расстройства с оценками от 17 до 25 баллов по шкале МоСА, среднее значение — $21,4 \pm 2,8$ балла. По результатам повторного обследования после операции у 7 пациентов было зафиксировано снижение значения МоСА ($20,8 \pm 1,9$ балла). В группе

среднего возраста дооперационное значение по шкале МоСА составило в среднем $24,9 \pm 2,3$ балла; показатели ниже нормативных имели 11 (64,8%) пациентов. Послеоперационное среднее значение по шкале МоСА у пациентов среднего возраста практически не изменилось и составило $25,1 \pm 3,3$ балла, но ухудшение продемонстрировали 6 пациентов (35,3%). В группе молодых пациентов предоперационное значение МоСА равнялось $27,0 \pm 1,6$ балла, что соответствует норме, послеоперационное — $27,4 \pm 2,0$; лишь у одного пациента выявлено снижение этого показателя.

Данные нейропсихологического тестирования представлены в табл. 1. Результаты шкалы МоСА достоверно различались между всеми группами ($p < 0,01$ для групп пожилых и молодых пациентов, а также испытуемых пожилого и среднего возраста; $p < 0,05$ для групп пациентов среднего и молодого возраста).

Таким образом, чаще всего ПОКД диагностировалась у пожилых пациентов (63,6% случаев), реже — у пациентов среднего возраста (35,3% случаев) и совсем редко — у молодых пациентов (8,3% случаев).

Первичное аудиологическое обследование пациентов пожилого возраста выявило двустороннее симметричное снижение периферического слуха 1–2-й степени у 4 испытуемых (у 3 — по сенсоневральному типу, у 1 — по типу нарушения звукопроводения на фоне хронического среднего отита вне обострения). У 5 пациентов имела место асимметрия слуха с сенсоневральной тугоухостью 1-й степени на одно ухо

Таблица 2

Результаты предоперационного и послеоперационного речевого тестирования у пациентов разного возраста

Показатели	Группы пациентов	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст
Число пациентов, <i>n</i>		12	17	11
Возраст, годы		34 ± 7,3	53 ± 6,1	67,8 ± 5,1
Дихотический тест до операции, %		90,8 ± 13,8	75,3 ± 18,5	57,8 ± 19,3
Число пациентов с результатом дихотического теста ниже нормативного, до операции, <i>n</i> (%)		2 (16,7)	11 (64)	9 (81,8)
Дихотический тест после операции (%)		93,3 ± 6,2	78,8 ± 17,4	54,4 ± 20,6
Число пациентов с результатом дихотического теста ниже нормативного после операции, <i>n</i> (%)		1 (8,3)	9 (53)	10 (90,9)
Ухудшение результата дихотического теста, <i>n</i> (%)		0	1 (5,8)	2 (18,1)
RuMatrix до операции (дБ SNR)		-8,1 ± 0,6	-6,0 ± 2,9	-3,2 ± 3,5
Число пациентов с результатом RuMatrix ниже нормативного до операции, <i>n</i> (%)		3 (25)	12 (70)	9 (81,8)
RuMatrix после операции (дБ SNR)		-8,4 ± 0,8	-6,6 ± 2,0	-3,5 ± 2,4
Число пациентов с результатом RuMatrix ниже нормативного после операции, <i>n</i> (%)		1 (8,3)	10 (59)	10 (90,9)
Ухудшение результатов RuMatrix, <i>n</i> (%)		0	2 (11,7)	2 (18,1)
Число пациентов с результатами в обоих тестах (одновременно и RuMatrix, и дихотического) ниже нормативного до операции, <i>n</i> (%)		0	6 (35,3)	7 (63,6)

Table 2

Results of preoperational and post-operational speech testing in patients of different ages

Indices	Groups of patients	Young age	Middle age	Elderly age
Number of patients, <i>n</i>		12	17	11
Age, years		34 ± 7,3	53 ± 6,1	67,8 ± 5,1
Alternative-response test, preoperational, %		90,8 ± 13,8	75,3 ± 18,5	57,8 ± 19,3
Number of patients with the alternative-response test result not up to the standard, preoperational, <i>n</i> (%)		2 (16,7)	11 (64)	9 (81,8)
Alternative-response test, post-operation (%)		93,3 ± 6,2	78,8 ± 17,4	54,4 ± 20,6
Number of patients with the alternative-response test result not up to the standard, post-operation, <i>n</i> (%)		1 (8,3)	9 (53)	10 (90,9)
Deterioration of the alternative-response test result, <i>n</i> (%)		0	1 (5,8)	2 (18,1)
RuMatrix, preoperational (dB SNR)		-8,1 ± 0,6	-6,0 ± 2,9	-3,2 ± 3,5
Number of patients with RuMatrix result not up to the standard, preoperational, <i>n</i> (%)		3 (25)	12 (70)	9 (81,8)
RuMatrix, post-operation (dB SNR)		-8,4 ± 0,8	-6,6 ± 2,0	-3,5 ± 2,4
Number of patients with RuMatrix result not up to the standard, post-operation, <i>n</i> (%)		1 (8,3)	10 (59)	10 (90,9)
Deterioration of RuMatrix result, <i>n</i> (%)		0	2 (11,7)	2 (18,1)
Number of patients with both tests results (RuMatrix and Alternative-response test) not up to the standard, preoperational, <i>n</i> (%)		0	6 (35,3)	7 (63,6)

и нормальным слухом на второе ухо. У двух испытуемых слух был в пределах нормы (среднее значение порогов по воздушной проводимости в зоне речевых частот не превышало 25 дБ относительно нормального порога слышимости). Среди пациентов среднего возраста у двоих была выявлена односторонняя тугоухость 1-й степени, у 15 испытуемых слух соответствовал норме. В группе молодых пациентов у всех испытуемых пороги слуха были в пределах нормы. Таким образом, нормальный слух отмечался у 100% пациентов молодого возраста, 88,2% пациентов среднего возраста и лишь у 18,2% пациентов пожилого возраста. Корреляции между состоянием слуха и результатами дооперационного нейропсихологического тестирования, а также состоянием слуха и развитием ПОКД не выявлено (квадрат ко-

эффициента корреляции составил 0,4 и 0,16 соответственно).

Результаты речевых тестов представлены в табл. 2.

Среднее значение результата дихотического числового теста до операции у пациентов пожилого возраста составило 57,8 ± 19,3%; у 9 (81,8%) пациентов результат тестирования был ниже нормативного (табл. 2, рис. 1). После операции среднее значение дихотического теста значимо не изменилось и составило 54,4 ± 20,6%. Отмечено ухудшение результатов теста у двух пациентов этой группы. У пациентов среднего возраста данные дихотического теста были достоверно лучше ($p < 0,05$), чем у пожилых пациентов, и составили 75,3 ± 18,5% и 78,8 ± 17,4% до и после операции соответственно. Среди пациен-

тов среднего возраста у 11 (64%) до операции и у 9 (53%) после операции показатели дихотического теста не соответствовали норме; у одного пациента результаты тестирования ухудшились после операции. У молодых пациентов среднее значение дихотического теста составило $90,8 \pm 13,8\%$ до операции и $93,3 \pm 6,2\%$ после операции, ухудшения результатов тестирования в послеоперационный период в данной возрастной группе не выявлено. Результаты дихотического теста достоверно различались между всеми группами ($p < 0,01$ для групп пожилых и молодых пациентов; $p < 0,05$ для групп пациентов среднего и молодого возраста, а также пожилого и среднего возраста).

По данным теста RuMatrix у 9 (81,8%) пациентов пожилого возраста при первом обследовании было выявлено нарушение разборчивости речи на фоне шума (табл. 2). Среднее значение разборчивости составило до операции $-3,2 \pm 3,5$ дБ SNR, а в послеоперационном периоде $-3,5 \pm 2,4$ дБ SNR (табл. 2, рис. 2); у двоих (18,1%) пациентов выявлено ухудшение результатов тестирования в послеоперационном периоде. У пациентов среднего возраста среднее значение разборчивости в тесте RuMatrix до операции равнялось $-6,0 \pm 2,9$ дБ SNR, отклонение от нормы обнаружено у 10 (59%) пациентов. После операции средний показатель теста практически не изменился и был равен $-6,6 \pm 2,0$ дБ SNR. Ухудшение результатов в послеоперационном периоде подтверждено у 2 (11,7%) пациентов. Среди молодых пациентов средний показатель теста RuMatrix соответствовал нормативным значениям при первичном и повторном тестировании ($-8,1 \pm 0,6$ дБ SNR и $-8,4 \pm 0,8$ дБ SNR соответственно). Ухудшений показателей теста в послеоперационном периоде среди пациентов молодого возраста не выявлено. Результаты теста RuMatrix достоверно различались между всеми группами ($p < 0,01$ для групп пожилых и молодых пациентов;

$p < 0,05$ для групп пациентов среднего и молодого возраста, а также пожилого и среднего возраста).

При анализе взаимосвязи между развитием ПOKД с результатами до- и послеоперационного речевого тестирования значимых корреляций не выявлено. Однако результаты дооперационного исследования позволяют проследить ряд закономерностей. При оценке чувствительности и специфичности дооперационных результатов дихотического теста и теста RuMatrix к возникновению ПOKД выявлено, что среди 14 пациентов с ПOKД результаты тестирования перед операцией не соответствовали норме у 12 пациентов при дихотическом тестировании и у 11 пациентов при проведении теста RuMatrix. Таким образом, чувствительность дихотического теста составила 85,7%, а теста RuMatrix 78,6%; специфичность этих тестов была равна 61 и 50% соответственно. Следует принять во внимание предварительный характер полученных результатов в связи с малочисленностью выборки для расчета данных показателей.

Был также проведен совокупный анализ предоперационных результатов дихотического теста и теста RuMatrix. Группа пациентов среднего возраста является при этом наиболее показательной для оценки эффективности применения дихотического теста и теста RuMatrix: у всех пациентов среднего возраста с нормальными результатами обоих тестов (4 человека) ПOKД не возникали, а у всех пациентов с показателями, отличными от нормы (6 человек), диагностированы ПOKД по данным MoCA. Противоположная картина имела место у пациентов пожилого возраста: ни у одного из них не зарегистрированы нормальные результаты в обоих тестах одновременно, у 7 человек имелись нарушения в обоих тестах, при этом ПOKД диагностирована у 4 из них. Среди пациентов молодого возраста нормальные результаты одновременно в обоих речевых тестах до операции имели место у 7 пациентов, но, несмотря на это, у одного из них были выявлены ПOKД. Отклонения

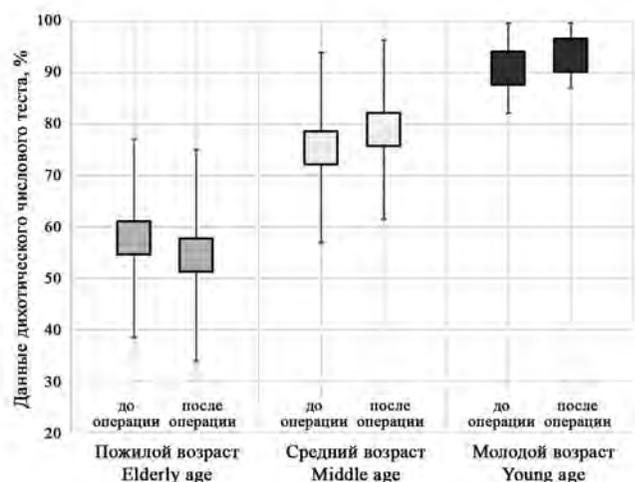


Рис. 1. Результаты дихотического числового теста до и после операции у пациентов разных возрастных групп
Fig. 1. Results of the alternative-response arithmetic test before and after surgery in patients of different age groups

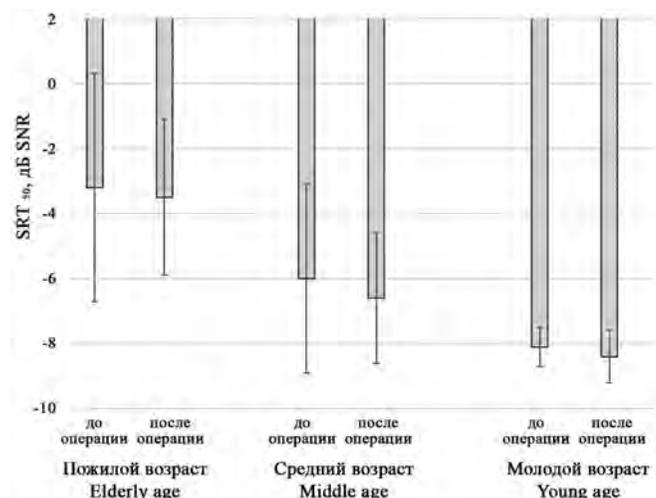


Рис. 2. Результаты русского матричного фразового теста в шуме до и после операции у пациентов разных возрастных групп
Fig. 2. The results of RuMatrix phrasal test in the noise interference before and after surgery in patients of different age groups

от нормы хотя бы в одном из речевых тестов наблюдались у 5 молодых пациентов, что может свидетельствовать о минимальных нарушениях центральной обработки акустической информации. По всей видимости, они носят характер врожденных или рано приобретенных, не связанных с основными причинами возникновения ПОКД. В то же время у пожилых пациентов развитие ПОКД может быть связано с множеством дополнительных факторов (возраст, наличие сопутствующей соматической патологии, в том числе артериальной гипертензии, атеросклероза и др.), которые значимо увеличивают риск возникновения когнитивной дисфункции независимо от функционирования слуховых центров.

Обсуждение. Известно, что по мере старения у большинства людей развивается возрастная тугоухость (пресбиакузис): две трети людей в возрасте 70 лет и старше страдают от нарушений слуха [56], что четко прослеживается и в нашем исследовании. Сравнительно недавно была установлена связь между снижением слуха и НКФ [38–42]. Как показали результаты нашего исследования, при тональной пороговой аудиометрии у всех пациентов молодого возраста пороги слуха были в пределах нормы, а у 11,8% пациентов среднего возраста и у 81,8% пожилых была выявлена периферическая тугоухость.

Исходное НКФ по результатам теста МоСА также чаще всего наблюдалось в группе пожилых пациентов, как и развитие ПОКД, которые были диагностированы у 63,6% пациентов пожилого возраста, 35,3% среднего возраста и 8,3% молодых. Достоверно более частую встречаемость ПОКД у пожилых пациентов можно объяснить как возрастным фактором, так и более выраженным исходным когнитивным дефицитом и нарушением центральных слуховых функций.

В нашем исследовании оценка состояния центральных отделов слуховой системы осуществлялась посредством речевых психоакустических тестов. Известно, что результаты дихотического теста зависят преимущественно от состояния мозолистого тела и левой лобной доли головного мозга, а результаты теста RuMatrix — от состояния слуховой коры [46]. Результаты дооперационного речевого тестирования выявили в той или иной степени выраженные признаки дефицита центральной обработки акустической информации у пациентов всех возрастных групп. В меньшей степени они были выражены у молодых пациентов, а в большей — у пожилых. У всех пациентов пожилого возраста имели место отклонения хотя бы в одном из речевых тестов, а у 63,6% пациентов — в обоих тестах (и дихотическом, и RuMatrix) одновременно.

Выявлена достаточно высокая чувствительность речевых тестов к оценке вероятности возникновения ПОКД: для дихотического теста чувствительность составила 85,7%, а для теста RuMatrix 78,6%. При этом доказана диагностическая значимость выполнения обоих речевых тестов на дооперационном этапе. Как показало обследование пациентов среднего возраста, в случае нормальных результатов и в дихо-

тическом тесте, и в тесте RuMatrix ни у кого ПОКД не возникали, а у всех пациентов с одновременным отклонением от нормы в обоих речевых тестах диагностировались ПОКД по данным МоСА.

Таким образом, речевые аудиологические тесты обладают достаточно высокой чувствительностью в качестве предикторов ПОКД: чувствительность дихотического теста составила 85,7%, а русского матричного фразового теста в шуме — 78,6%, что делает целесообразным их использование на этапе предоперационной диагностики. Полезную информацию при обследовании пациентов перед операцией может дать использование дихотического теста и теста RuMatrix, оценивающего разборчивость речи в шуме. Выявление отклонений от нормы в обоих речевых тестах на дооперационном этапе может указывать на высокую вероятность развития ПОКД.

Финансирование. Работа не имела спонсорской поддержки.

Работа выполнена в рамках государственного задания по теме «Разработка комплекса мер по профилактике послеоперационных когнитивных расстройств и делирия на основе изучения роли в их генезе нейровоспаления, обусловленного операцией и анестезией». Номер госрегистрации 115091630050.

Конфликт интересов. Все авторы указывают на отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mijajlović M.D., Pavlović A., Brainin M., Heiss W.-D. et al. Post-stroke dementia — a comprehensive review. *BMC Med.* 2017;15:11. Published online 2017 Jan 18. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0779-7>.
2. Chi N.F., Shu-Ping Chao, Li-Kai Huang, Lung Chan, Yih-Ru Chen, Hung-Yi Chiou et al. Plasma Amyloid Beta and Tau Levels Are Predictors of Post-stroke Cognitive Impairment: A Longitudinal Study. *Front. Neurol.* 2019;10:715. Published online 2019 Jul 2. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00715>.
3. Needham M.J., Webb C.E., Bryden D.C. Postoperative cognitive dysfunction and dementia: what we need to know and do. *Br. J. Anaesth.* 2017;119(Suppl.1):i115–i125. <https://doi.org/10.1093/bja/aex354>.
4. Полушин Ю.С., Полушин А.Ю., Юкина Г.Ю., Кожемякина М.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция — что мы знаем и куда двигаться далее. *Вестник анест. и реан.* 2019;16(1):19–28. [Polushin Yu.S., Polushin A.Yu., Yukina G. Yu., Kozhemyakina M.V. Postoperative cognitive dysfunction — what we know and where we go. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2019;16(1):19–28. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-1-19-28>.
5. Ding M.Y., Xu Y., Wang Y.Z., Li P.X., Mao Y.T., Yu J.T. et al. Predictors of Cognitive Impairment After Stroke: A Prospective Stroke Cohort Study. *J. Alzheimers Dis.* 2019;Sep 9. <https://doi.org/10.3233/JAD-190382>.
6. Samuelson K.W., Bartel A., Valadez R., Jordan J.T. PTSD symptoms and perception of cognitive problems: The roles of posttraumatic cognitions and trauma coping self-efficacy. *Psychol. Trauma.* 2017;9(5):537–544. <https://doi.org/10.1037/tra0000210>. Epub 2016 Oct 13.
7. Schweizer S., Samimi Z., Hasani J., Moradi A., Mirdoraghi F., Khaleghi M. Improving cognitive control in adolescents with post-traumatic stress disorder (PTSD). *Behav. Res. Ther.* 2017;93:88–94. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2017.03.017>.
8. Liu H., Zhang Z., Choi S.W., Langa K.M. Marital Status and

- Dementia: Evidence from the Health and Retirement Study. *The Journals of Gerontology: Series B*, gbz087, 2019. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbz087>.
9. Bajaj M.-P.K., Burrage D.R., Tappouni A., Dodd J.W., Jones P.W., Baker E.H. COPD patients hospitalized with exacerbations have greater cognitive impairment than patients hospitalized with decompensated heart failure. *Clin. Interv. Aging*. 2019;14:1–8. Published online 2018 Dec 18. <https://doi.org/10.2147/CIA.S185981>.
 10. Evans I., Martyr A., Collins R., Brayne C., Clare L. Social Isolation and Cognitive Function in Later Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Alzheimers Dis*. 2019;70(Suppl.1):S119–S144. Prepublished online 2018 Oct 24. Published online 2019 Aug 13. <https://doi.org/10.3233/JAD-180501>.
 11. Wraw C., Deary I.J., Gale C.R., Der G. Intelligence in youth and health at age 50. *Intelligence*. 2015;53:23–32.
 12. Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Емелин А.Ю., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия и болезнь Альцгеймера. Пролог к нейродегенерации. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(2):122–133. [Lobzin V.Yu., Kolmakova K.A., Emelin A.Yu., Yanishevskiy S.N. Arterial hypertension and Alzheimer's disease. Prologue to neurodegeneration. *Arterial'naya Giper-tenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(2):122–133. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-2-122-133>.
 13. Wefel J.S., Kesler S.R., Noll K.R., Schagen S.B. Clinical Characteristics, Pathophysiology, and Management of Noncentral Nervous System Cancer-Related Cognitive Impairment in Adults. *CA Cancer J. Clin*. 2015 65(2):123–138. <https://doi.org/10.3322/caac.21258>.
 14. Klinger R.Y., James O.G., Borges-Neto S., Bisanar T., Li Y.-J., Qi W. et al. the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) Study Group, the Neurologic Outcomes Research Group(NORG) ¹⁸F-florbetapir PET-determined Cerebral β -Amyloid Deposition and Neurocognitive Performance after Cardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2018;128(4):728–744. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002103>.
 15. Yuan S.-M., Lin H. Postoperative Cognitive Dysfunction after Coronary Artery Bypass Grafting. *Braz. J. Cardiovasc. Surg*. 2019;34(1):76–84. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2018-0165>.
 16. Zhang Y., Bao H.-G., Lu Y.-L., Si Y.-N., Han L., Wang H.-Y. et al. Risk factors for early postoperative cognitive dysfunction after colorectal surgery. *BMC Anesthesiol*. 2019;19:6. Published online 2019 Jan 8. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0676-4>.
 17. Hsieh T.T., Jung W.F., Grande L.J., Chen J., Stone R.M., Soiffer R.J. et al. Prevalence of Cognitive Impairment and Association With Survival Among Older Patients With Hematologic Cancers. *JAMA Oncol*. 2018;4(5):686–693. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.5674>.
 18. Duarte-García A., Romero-Díaz J., Juárez S., Cicero-Casarrubias A., Fragoso-Loyo H., Núñez-Alvarez C. et al. Disease activity, autoantibodies, and inflammatory molecules in serum and cerebrospinal fluid of patients with Systemic Lupus Erythematosus and Cognitive Dysfunction. *PLoS One*. 2018;13(5):e0196487. Published online 2018 May 3. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196487>.
 19. Kalb R., Beier M., Benedict R.H., Charvet L., Costello K., Feinstein A. et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult. Scler*. 2018;24(13):1665–1680. Published online 2018 Oct 10. <https://doi.org/10.1177/1352458518803785>.
 20. Miller E., Morel A., Redlicka J., Miller I., Saluk I. Pharmacological and Non-pharmacological Therapies of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Curr. Neuropharmacol*. 2018;16(4):475–483. Published online 2018 May. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666171109132650>.
 21. Goldman J.G., Vernaleo B.A., Camicioli R., Dahodwala N. et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease: a report from a multidisciplinary symposium on unmet needs and future directions to maintain cognitive health. *NPJ Parkinsons Dis*. 2018;4:19. Published online 2018 Jun 26. <https://doi.org/10.1038/s41531-018-0055-3>.
 22. Schulz J., Pagano G., Bonfante J., Wilson H., Politis M. Nucleus basalis of Meynert degeneration precedes and predicts cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain*. 2018;141(5):1501–1516. Published online 2018 Mar 21. <https://doi.org/10.1093/brain/awy072>.
 23. Davies G., Lam M. et al. Study of 300,486 individuals identifies 148 independent genetic loci influencing general cognitive function. *Nat. Commun*. 2018;9:2098. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04362-x>.
 24. Biessels G.J., Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2018;14(10):591–604. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0048-7>.
 25. Shibayama O., Yoshiuchi K., Inagaki M., Matsuoka Y. et al. Uchitomi Association between adjuvant regional radiotherapy and cognitive function in breast cancer patients treated with conservation therapy. *Cancer Med*. 2014;3(3):702–709. Published online 2014 Apr 23. <https://doi.org/10.1002/cam4.174>.
 26. Makale M.T., McDonald C.R., Hattangadi-Gluth J., Kesari S. Brain irradiation and long-term cognitive disability: Current concepts. *Nat. Rev. Neurol*. 2017;13(1):52–64. Published online 2016 Dec 16. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2016.185>.
 27. Van Harten A.E., Scheeren T.W., Absalom A.R. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia. *Anaesthesia*. 2012;66:280–293. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2011.07008.x>.
 28. Riedel B., Browne K., Silbert B. Cerebral protection: inflammation, endothelial dysfunction and postoperative cognitive dysfunction. *Curr. Opin. Anaesthesiol*. 2014;27:89–97. <https://doi.org/10.1097/aco.0000000000000032>.
 29. Silva F.P., Schmidt A.P., Valentin L.S., Pinto K.O., Zeferino S.P., Osés J.P. et al. S100B protein and neuron-specific enolase as predictors of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery: A prospective observational study. *Eur. J. Anaesthesiol*. 2016;33:681–689. <https://doi.org/10.1097/eja.0000000000000450>.
 30. Полушин А.Ю., Янишевский С.Н., Маслевцов Д.В., Кривов В.О., Бескровная О.В., Молчан Н.С. Эффективность профилактики послеоперационной когнитивной дисфункции при кардиохирургических вмешательствах с применением препарата Церебролизин. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(12):37–45. [Polushin A.Y., Yanishevskiy S.N., Maslevtsov D.V., Krivov V.O., Beskrovnoy O.V., Molchan N.S. The efficacy of prevention of postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgeries with the use of the cerebrolysin. *Zh. nevrolog. psikiatr. im. S.S. Korsakova*. 2017;117(12):37–45. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201711712137-45>.
 31. Safavynia S.A., Goldstein P.A. The Role of Neuroinflammation in Postoperative Cognitive Dysfunction: Moving From Hypothesis to Treatment. *Front. Psychiatry*. 2018;9:752. Published online 2019 Jan 17. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00752>.
 32. Vega J.N., Dumas J., Newhouse P. Cognitive Effects of Chemotherapy and Cancer-Related Treatments in Older Adults. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2017;25(12):1415–1426. Published online 2017 Apr 6. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.04.001>.
 33. Rosenberg G.A. Binswanger's disease: biomarkers in the inflammatory form of vascular cognitive impairment and dementia. *J. Neurochem*. 2018;144(5):634–643. <https://doi.org/10.1111/jnc.14218>.
 34. Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Воробьев С.В., Киселев В.Н. Современные возможности нейровизуализации в дифференциальной диагностике когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(2S):51–55. [Emelin A.Y., Odnak M.M., Lobzin V.Y., Vorobyev S.V., Kiselev V.N. Current capacities for neuroimaging in the differential diagnosis of cognitive impairments. *Neurology*,

- Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2S):51–55. (In Russian)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2509>.
35. Юкина Г.Ю., Сухорукова Е.Г., Белозерцева И.В., Полушин Ю.С., Томсон В.В., Полушин А.Ю. Реакция нейронов и микроглии коры мозжечка на анестезию севофлураном. *Цитология*. 2019;(7):548–555. [Yukina G.Yu., Sukhorukova E.G., Belozertseva I.V., Polushin Yu.S., Tomson V.V., Polushin A.Yu. Cerebellar cortex neurons and microglia reaction to sevoflurane anesthesia. *Citologia*. 2019;(7):548–555. (In Russian)].
 36. Herold F., Wiegel P., Scholkmann F., Müller N.G. Applications of Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) Neuroimaging in Exercise — Cognition Science: A Systematic, Methodology-Focused Review. *J. Clin. Med*. 2018;7(12):466. Published online 2018 Nov 22. <https://doi.org/10.3390/jcm7120466>.
 37. Öz G., Alger J.R., Barker P.B., Bartha R. et al. Clinical Proton MR Spectroscopy in Central Nervous System Disorders. *Radiology*. 2014;270(3):658–679. Published online 2014 Mar. <https://doi.org/10.1148/radiol.13130531>.
 38. Hardy C.J., Marshall C.R., Golden H.L., Clark C.N., Mummery C.J., Griffiths T.D. et al. Hearing and dementia. *J. Neurol*. 2016;263(11):2339–2354. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8208-y>.
 39. Park S.Y., Kim M.J., Sikandner H., Kim D.-K., Yeo S.W., Park S.N. A causal relationship between hearing loss and cognitive impairment. *Acta Oto-Laryngologica*. 2016;136(5):480–483. <https://doi.org/10.3109/00016489.2015.1130857>.
 40. Su P., Hsu C.C., Lin H.C., Huang W.S., Yang T.L., Hsu W.T. et al. Age-related hearing loss and dementia: a 10-year national population-based study. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*. 2017;274(5):2327–2334. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4471-5>.
 41. Huang B., Cao G., Duan Y., Yan S., Yan M., Yin P. et al. Gender Differences in the Association Between Hearing Loss and Cognitive Function. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen*. 2019;Sep 11:1–8. <https://doi.org/10.1177/1533317519871167>.
 42. Ray M., Denning T., Crosbie B. Dementia and hearing loss: A narrative review. *Maturitas*. 2019;128:64–69. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.08.001>.
 43. Alattar A.A., Bergstrom J., Laughlin G.A., Kritz-Silverstein D., Richard E.L., Reas E.T. et al. Hearing impairment and cognitive decline in older, community-dwelling adults. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2019;Feb12. <https://doi.org/10.1093/geronaglz035>.
 44. Liu C.M., Lee C.T. Association of Hearing Loss With Dementia. *JAMA Netw Open*. 2019;2(7):e198112. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.8112>.
 45. Бобошко М.Ю., Бердникова И.П., Гарбарук Е.С., Салахбеков М.А., Мальцева Н.В. Влияние центральных слуховых расстройств на разборчивость речи при сенсоневральной тугоухости. *Вестник оториноларингологии*. 2018;2:4–8. [Boboshko M.Y., Berdnikova I.P., Garbaruk E.S., Salakhbekov M.A., Mal'tseva N.V. The influence of central auditory processing on the intelligibility of the speech in the patients presenting with hearing impairment. *Vestnik Otorinolaringol*. 2018;2:4–8. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17116/otorino20188324-8>.
 46. Musiek F.E., Chermak G.D. Handbook of central auditory processing disorder. Vol. 1. Auditory neuroscience and diagnosis. 2nd ed. San Diego: Plural Publishing; 2014:745.
 47. Goll J.C., Kim L.G., Ridgway G.R. et al. Impairments of auditory scene analysis in Alzheimer's disease. *Brain*. 2012;135:190–200. <https://doi.org/10.1093/brain/awr260>.
 48. Golden H.L., Agustus J.L., Goll J.C., Downey L.E., Mummery C.J., Schott J.M., et al. Functional neuroanatomy of auditory scene analysis in Alzheimer's disease. *NeuroImage Clinical*. 2015;7:699–708. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.02.019>.
 49. Gosselin P.A., Ismail Z., Faris P.D., Benkoczi C.L., Fraser T.L., Cherry S.W. et al. Effect of Hearing Ability and Mild Behavioural Impairment on MoCA and Memory Index Scores. *Can. Geriatr. J*. 2019;22(3):165–170. <https://doi.org/10.5770/cgj.22.374>.
 50. Gates G.A., Anderson M.L., McCurry S.M., Feeney M.P., Larson E.B. Central Auditory Dysfunction as a Harbinger of Alzheimer Dementia. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2011;137(4):390–395. <https://doi.org/10.1001/archoto.2011.28>.
 51. Schneider B.A. How Age Affects Auditory-Cognitive Interactions in Speech Comprehension. *Audiol. Res*. 2011;1(1):e10. <https://doi.org/10.4081/audiore.2011.e10>.
 52. Бобошко М.Ю., Риехакайнен Е.И. Речевая аудиометрия в клинической практике. СПб.: Диалог; 2019:80. [Boboshko M.Y., Riehakainen E.I. Rechevaya audiometriya v klinicheskoy praktike. SPb.: Dialog; 2019:80. (In Russian)].
 53. Musiek F.E., Chermak G.D. Psychophysical and behavioral peripheral and central auditory tests. *Handbook of Clinical Neurology*. 2015;129:313–332. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-62630-1.00018-4>.
 54. Бобошко М.Ю., Жилинская Е.В., Важыбок А., Мальцева Н.В., Цоколь М., Кольмейер Б. Речевая аудиометрия с использованием матричного фразового теста. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(5):40–44. [Boboshko M.Y., Zhilinskaia E.V., Warzybok A., Maltseva N.V., Zokoll M., Kollmeier B. The speech audiometry using the matrix sentence test. *Vestn. Otorinolaringol*. 2016;81(5):40–44. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17116/otorino201681540-44>.
 55. Warzybok A., Zokoll M., Wardenga N., Ozimek E., Boboshko M., Kollmeier B. Development of the Russian matrix sentence test. *Int. J. Audiol*. 2015;54(Suppl.2):35–43. <https://doi.org/10.3109/14992027.2015.1020969>.
 56. Goman A.M., Lin F.R. Prevalence of hearing loss by severity in the United States. *Am. J. Public Health*. 2016;106(10):1820–1822. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2016.303299>.

ЛЕЧЕНИЕ ШУМА В УШАХ

Гуненков А.В., Косяков С.Я., Пчеленок Е.В.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра оториноларингологии, Москва, Россия

Резюме. Под субъективным шумом в ушах понимается звуковое ощущение без источника звука. Ушной шум ощущает примерно каждый из 10 взрослых, и примерно у 1 из 100 он ухудшает качество жизни. В работе в сжатом виде представлен обзор современных представлений о патогенезе ушного шума и подходах к ведению пациентов в соответствии с научными данными, а также национальными и международными рекомендациями. Спектр методов лечения широк и включает медикаментозное лечение, когнитивно-поведенческую реабилитацию и использование слуховых аппаратов.

Ключевые слова: шум в ушах; тиннитус; лечение шума в ушах; слуховые аппараты.

Для цитирования: Гуненков А.В., Косяков С.Я., Пчеленок Е.В. Лечение шума в ушах. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(1):52–55. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-1-52-55.

Для корреспонденции: Гуненков А.В., e-mail: dralexgun@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Гуненков А.В., <https://orcid.org/0000-0001-8621-1981>

Косяков С.Я., <https://orcid.org/0000-0001-7242-2593>

Пчеленок Е.В., <https://orcid.org/0000-0003-1021-5403>

TINNITUS TREATMENT

Gunenkov A.V., Kosyakov S.Ia., Pchelenok E.V.

Department of Otorhinolaryngology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract. *Tinnitus (ringing in the ears) is the perception of sound in the absence of an auditory stimulus. Tinnitus is perceived by about one in 10 adults, and for at least 1 in 100 tinnitus severely affects their quality of life. Objective is to present a review of pathophysiology and treatment approaches for the patients with tinnitus. Currently available options range from medications to the cognitive behavioral rehabilitation and the use of hearing aids. The review provides the overview of the approaches to tinnitus patients, based on national experience and national and international guidelines.*

Key words: tinnitus; tinnitus treatment; hearing aids.

For citation: Gunenkov A.V., Kosyakov S.Ia., Pchelenok E.V. Tinnitus Treatment. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2020;25(1):52–55. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-1-52-55.

For correspondence: Gunenkov Alexander, e-mail: dralexgun@gmail.com

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Gunenkov A.V., <https://orcid.org/0000-0001-8621-1981>

Kosyakov S.Ia., <https://orcid.org/0000-0001-7242-2593>

Pchelenok E.V., <https://orcid.org/0000-0003-1021-5403>

Received 29.01.20

Accepted 28.02.20

Аббревиатуры:

CBT — cognitive behavioural therapy;

TRT — tinnitus retraining therapy.

Ушной шум является достаточно частым симптомом; считается, что его испытывают примерно 10–15% населения, но значимо он влияет на качество жизни у 1–2% [1, 2]. Мучительный шум часто связан с депрессией, тревожностью и бессонницей.

Принято различать объективный и субъективный шум в ушах. Под первым понимается звук, который можно зарегистрировать, крайне редко его может услышать другой человек. Объективный ушной шум встречается гораздо реже субъективного, и принято считать, что он мышечной или сосудистой природы.

Субъективный ушной шум (*tinnitus*, тиннитус) является ощущением и может описываться пациентом как писк, звон, свист, гул и т.п. Его можно определить

ОРИГИНАЛЬНЫЙ* НЕМЕЦКИЙ ПРЕПАРАТ

МЕМОПЛАНТ

EGb 761®

120 мг



ТУМАНУ
НЕ МЕСТО
В ГОЛОВЕ!

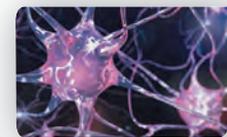
ОБЛАДАЕТ
КОМПЛЕКСНЫМ
ДЕЙСТВИЕМ



улучшение
микроциркуляции²



восстановление
нейротрансмиссии³



стимуляция
нейропластичности⁴



- когнитивные нарушения
- головокружение
- шум в ушах



№1
в Германии**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Мемоплант 120 мг от 20.06.2018. 2. Kältringer P, Langsteiger W, Klima G, Reisecker F, Eber O. Hemorheologic effects of ginkgo biloba extract EGb 761. Dose-dependent effect of EGb 761 on microcirculation and viscoelasticity of blood. Fortschr Med. 1993 Apr 10;111(10):170-2. 3. Yoshitake T, Yoshitake S, Kehr J. The Ginkgo biloba extract EGb 761 (R) and its main constituent flavonoids and ginkgolides increase extracellular dopamine levels in the rat prefrontal cortex. Br J Pharmacol. 2010 Feb 1;159(3):659-68. 4. Tchanchou F, Lacor PN, Cao Z, Liao L, Hou Y, Cui C, Klein WL, Luo Y. Stimulation of neurogenesis and synaptogenesis by bilobalide and quercetin via common final pathway in hippocampal neurons. J Alzheimers Dis. 2009;18(4):787-98.

*Под оригинальным препаратом понимается референтный лекарственный препарат согласно ФЗ от 22.12.2014 N 425-ФЗ, от 13.07.2015 N 241-ФЗ
**По данным IQVIA MAT April 2019



Общество с ограниченной ответственностью «Швабе Фарма Раша»
Россия, 119435, г. Москва, Большой Саввинский пер, д. 12, стр. 16
Тел.: +7 (495) 665 16 92
Факс: +7 (495) 665 16 94

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

как «ощущение звука без его очевидного источника, которое длится более 5 минут и не следует сразу после воздействия интенсивного шума» [3, 4]. Нельзя обойти вниманием и формулировку безусловного авторитета в этой области Р. Jastreboff: «Слуховые ощущения, являющиеся исключительно результатом активности нервной системы и не связанные с механическими и колебательными процессами в улитке» [5].

Субъективный ушной шум может быть симптомом огромного количества заболеваний: отиатрических (например, отосклероза, внезапной сенсоневральной тугоухости) и неотиатрических (например, может сопровождать патологию височно-нижнечелюстного сустава). В случае, когда он является изолированным симптомом (то есть не входит в симптомокомплекс другого заболевания), можно формулировать самостоятельный диагноз «Шум в ушах (субъективный)» (МКБ-10, класс «Болезни уха и сосцевидного отростка», блок «Другие болезни уха», код Н93.1).

Таким образом, этот диагноз ставится методом исключения. Также имеет смысл выносить этот диагноз, если жалобы на мучительный ушной шум выходят на первый план у пациентов с хронической сенсоневральной тугоухостью.

В современных мировых представлениях о патогенезе, диагностике и лечении таких пациентов нам представляются ключевыми следующие аспекты.

1. Происхождение и причины ушного шума до сих пор в точности неизвестны, однако в мире общепринято, что ведущую роль в его возникновении играет повышенная нейронная активность, не связанная с акустической стимуляцией, но интерпретируемая мозгом как звук.

Нейрофизиолог Р. Jastreboff [5] в ставших классическими работах предположил, что ушной шум является результатом восприятия патологической активности, которая не может быть связана напрямую с внешними стимулами или их комбинацией. Это сбой в процессе обработки слуховой информации, которая начинается в наружных волосковых клетках и заканчивается в высших отделах. В подобной модели такой сбой может генерироваться на разных уровнях слуховой системы и провоцировать ошибочную реорганизацию мозга. Разные отделы нервной системы в большей или меньшей степени вовлечены в этот процесс, в том числе отвечающая за эмоции лимбическая и вегетативная системы. Процесс образования новых связей пластичен, и он может быть предметом изменений. Эти взгляды составляют основу нейрофизиологической модели ушного шума, которая в настоящее время является наиболее популярной в мире.

2. Часто шум сопровождает тугоухость, например сенсоневральную. При повреждении волосковых клеток искаженный и уменьшенный в

определенном частотном диапазоне входящий сигнал может приводить к подавлению торможения в центральных структурах слухового анализатора, что усиливает спонтанную активность. Такие изменения могут возникать достаточно быстро и, как указано выше, приводить к патологическим взаимодействиям слуховых и неслуховых проводящих путей.

В этой связи можно отметить схожесть патогенеза ушного шума и фантомных болей [6].

3. Разные причины и механизмы возникновения и персистенции шума, а также разная степень влияния на качество жизни определяют разнородность пациентов, обращающихся за помощью. Если ушной шум является симптомом «основного заболевания», то предполагается лечение этого заболевания; если нет или оно неэффективно, то лечение зачастую определяется традициями национальных систем здравоохранения и научных школ.

В соответствии с методическими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ и Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов «Шум в ушах» (2014), спектр предлагаемых методов лечения был чрезвычайно широк, от «препаратов, нормализующих кровоснабжение и энергетические процессы в слуховом анализаторе», до «подслизистой резекции перегородки носа». Ныне действующий документ «Клинические рекомендации “Ушной шум”» утвержден в 2016 г. и несколько суживает круг рекомендуемых вмешательств [7]. В соответствии с этими рекомендациями медикаментозное лечение включает следующее.

1. В первую очередь, «реологические» препараты, которые рекомендуется «использовать при ангиогенных кохлеарных нарушениях: производное барвинка — винпоцетин — улучшает мозговое кровообращение, снижает агрегацию тромбоцитов, оказывает сосудорасширяющее действие» [7]; а также «производное спорыньи — *Dihydroergocryptine* + *Caffeine*, входящее в состав препарата альфа-дигидроэргокриптин. При применении препарата уменьшается агрегация тромбоцитов и эритроцитов, снижается проницаемость сосудистой стенки, улучшаются кровообращение и процессы метаболизма в головном мозге» [7]. Анализируя опыт зарубежных коллег по применению «реологических» препаратов, стоит отметить, что в европейских странах и США они в течение последних десятилетий не используются в силу умозрительности идеи нарушения кровоснабжения слухового анализатора как причины ушного шума [6] и, самое главное, сомнительной эффективности. По этой причине с 2009 г. в Германии компенсация пациентам покупки этой группы препаратов по страховке прекращена [8].

2. «Производные *ginkgo biloba* (орфография документа нами сохранена. — Примеч. авт. статьи) — EGb 761 препарат растительного происхождения, улучшает обменные процессы и реологические свойства крови. Egb 761 (орфография документа нами сохранена. — Примеч. авт. статьи) эффективен у пациентов с непродолжительным ушным шумом» [7].

Вероятно, полученные результаты связаны с легким стимулирующим и антидепрессивным действием [7].

В литературе достаточно пристальное внимание уделялось риску возникновения кровотечений, в том числе у пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту. При анализе показателей гемостаза пациентов, получавших стандартизированный экстракт листьев *Ginkgo biloba* (Мемоплант), не выявлено увеличения риска кровотечения [9, 10].

3. «Рекомендовано назначать при шуме в геронтологической практике следующие препараты: циннаризин, флунаризин... Необходимо учитывать, что на фоне приема этих препаратов возможно усиление депрессии и прогрессирование паркинсонизма» [7]. Очевидно, что негативный эффект усиления паркинсонизма следует иметь в виду именно в геронтологической практике, а возможное усиление депрессии как раз крайне неблагоприятно для пациентов, страдающих шумом в ушах.

4. «Рекомендовано при предположительно ишемическом патогенезе назначать триметазидина дигидрохлорид» [7].

5. «Рекомендовано назначать при подозрении на повышение внутрилабиринтного давления (первичный или вторичный гидропс) препараты, модулирующие гистаминергическую передачу, — производные гистамина — бетагистин» [7].

При достаточно распространенной практике назначения этого препарата для лечения шума любой природы в литературе нет достоверных данных об эффективности лечения бетагистином ушного шума [11] и даже уменьшении этого симптома при гидропсе лабиринта. Поэтому вполне уместным представляется вывод консенсусной конференции 2018 г. итальянских оториноларингологов и аудиологов по лечению бетагистином болезни Меньера о неэффективности препарата для лечения ушного шума как симптома этого заболевания [12].

6. «Не рекомендовано назначать транквилизаторы длительными курсами без согласования с психиатром» [7].

7. «Рекомендовано кратковременное назначение снотворных препаратов (фенобарбитал) для нормализации сна» [7]. Зарубежные национальные и международные рекомендации тоже предлагают использовать эти группы препаратов для лечения коморбидных состояний [13].

8. «Рекомендовано назначение комплекса витаминов группы В, традиционно используемого при патологии сенсорной нервной системы» [7]. Следует заметить, что речь идет о локальном предпочтении («традиции»), так как при тщательном изучении литературы нами не найдено работ ни по исследованию связи витаминов группы В и ушного шума (кроме единичных), ни о применении их в зарубежной клинической практике. Так, в статьях авторитетных исследователей в области фармакотерапии ушного шума среди назначаемых препаратов в европейских странах в конце прошлого века для лечения пациентов с тиннитусом витамины группы В не упомина-

ются [8, 14]. Любопытно, что в одной из этих работ первое место занимали препараты гинкго билобы (в другой статье частота назначений не приведена).

В соответствии с указанными рекомендациями [7], «рациональная комплексная терапия — непременное условие повышения эффективности лечения больных с ушным шумом». Это положение ставит отечественного врача перед дилеммой: либо назначить препарат, что рекомендуется отечественным документом [7], либо отказаться от медикаментозного лечения, как советуют зарубежные международные и национальные рекомендации [13]. По нашему мнению, надо действовать в соответствии с клиническим опытом специалиста, традициями учреждения, где он работает, и если назначать, то отдавать предпочтение препарату с наименьшими побочными явлениями.

Существуют несколько подходов к реабилитации пациентов. Пожалуй, наиболее популярны поведенческая реабилитация (cognitive behavioural therapy, CBT) и метод переобучения (tinnitus retraining therapy, TRT) [13], который является логическим продолжением нейрофизиологической модели для клиники.

При всем многообразии подходов можно выделить общие составляющие.

1. Необходимость полноценной консультации (возможно, уместнее термин «консультирование»), включающей объяснение пациенту патогенеза этого состояния в доступной форме и снятие негативного эмоционального фона.

2. Объяснение способов перестройки отношения пациента к собственному шуму.

3. Избегание тишины, возможно прослушивание фоновых звуков.

4. Если шум сочетается со снижением слуха, то пациенту рекомендуется подбор слуховых аппаратов. Этот аспект является принципиальным, и данный подход распространен среди специалистов, занимающихся этими пациентами [8, 15, 16]. Причинами уменьшения ушного шума при ношении слуховых аппаратов, вероятно, являются:

- а) усиление тихих звуков приводит к размыванию контраста между собственным шумом и окружающими звуками;
- б) пациент реже остается в тишине;
- в) пациент приходит к пониманию, что снижение слуха, а не ушной шум, является его основной проблемой общения.

Достоверно известно, что слуховые аппараты без полноценной консультации обладают меньшей эффективностью, и наоборот, результат TRT лучше у слухопротезированных пациентов, чем у людей, не пользующихся ими [17].

Программы реабилитации значительно различаются, вплоть до использования компьютерных программ виртуальной реальности.

Недостатки методов реабилитации — трудоемкость, длительный срок до получения эффекта и, что мы бы особо выделили, огромная роль человеческого фактора (касается доктора и менталитета пациента). При всех недостатках методы достоверно

эффективны [18] и являются на сегодняшний день наиболее распространенными за рубежом способами ведения пациентов, страдающих ушным шумом [8, 13, 15, 16, 19].

Отечественные рекомендации [7] также советуют «при наличии ушного шума, имеющего ведущее значение в жалобах пациента, проводить реабилитационные мероприятия, включающие поддерживающие курсы лечения у специалистов по профилю основного заболевания, создание благоприятной акустической среды (Tinnitus Retraining Management, TRM), позволяющей избегать полной тишины как провоцирующего фактора».

Хотелось бы подчеркнуть, что предложен невероятно широкий спектр способов лечения и реабилитации. Невозможность в принципе объективно оценивать результаты лечения пациентов с ушным шумом является одной из причин сложности определения их эффективности. Другой причиной служит чрезвычайная разнородность субъективных критериев [20, 21]. Некоторые методы не прошли проверку временем, достоверность декларируемых результатов иных сомнительна, и отчасти поэтому многие из них не вошли в отечественные и зарубежные рекомендации по лечению шума в ушах. Мы сочли возможным оставить их вне представленного обзора.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Axelsson A., Ringdahl A. Tinnitus — a study of its prevalence and characteristics. *Br. J. Audiol.* 1989;23(1):53–62. <https://doi.org/10.3109/03005368909077819>.
2. Hoffman H.J., Reed G.W. Epidemiology of tinnitus. In: Snow J.B. Jr, ed: Tinnitus: Theory and Management. Hamilton, Ontario: B.C. Decker, Inc. 2004:16–41.
3. Coles R. Epidemiology of tinnitus: (1) prevalence. *J. Laryngol. Otol. Suppl.* 1984;9:7–15. <https://doi.org/10.1017/s1755146300090041>.
4. Davis A. The prevalence of hearing impairment and reported hearing disability among adults in Great Britain. *Int. J. Epidemiol.* 1989;18(4):911–917. <https://doi.org/10.1093/ije/18.4.911>.
5. Jastreboff P.J. Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. *J. Neuro Sci Res.* 1990;8(4):221–254. [https://doi.org/10.1016/0168-0102\(90\)90031-9](https://doi.org/10.1016/0168-0102(90)90031-9).
6. Ridder D.D., Elgoyhen A.B., Langguth B. Phantom percepts: Tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. *Expert Opin. Emerg. Drugs.* 2009;14(4):687–702. <https://doi.org/10.1517/14728210903206975>.
7. Дайхес Н.А., Зайцева О.В., Карнеева О.В., Кириченко И.М., Морозова С.В., Свистушкин В.М. Шум в ушах. Клинические рекомендации. М., 2014. [Daikhes N.A., Zaitzeva O.V., Karneeva O.V., Kirichenko I.M., Morozova S.V., Svistushkin V.M. Tinnitus clinical guidelines. M., 2014. (In Russian)]. Available at: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/2019.pdf>.
8. Hall D.A., Láinez M.J., Newman C.W. et al. Treatment options for subjective tinnitus: self reports from a sample of general practitioners and ENT physicians within Europe and the USA. *BMC Health Serv. Res.* 2011;11:302. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-11-302>.

9. Kellermann A.J., Kloft C. Is there a risk of bleeding associated with standardized Ginkgo biloba extract therapy? A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2011;31(5):490–502. <https://doi.org/10.1592/phco.31.5.490>.
10. Путилина М.В., Теплова Н.В. Алгоритмы рациональной терапии при хронической ишемии головного мозга. *Нервные болезни*. 2019;1:10–16. [Putilina M.V., Teplova N.V. Rational Therapeutic Algorithms in Chronic Cerebral Ischemia. *Nervnye bolezni*. 2019;1:10–16. (In Russian)]. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2018-12074>.
11. Wegner I., Hall D.A., Smit A., McFerran D., Stegeman I. Beta-histidine for tinnitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;12:CD013093. DOI: 10.1002/14651858.CD013093.pub2.
12. Casani A.P., Guidetti G., Schoenhuber R. Consensus Conference Group. Report from a Consensus Conference on the treatment of Ménière's disease with betahistidine: rationale, methodology and results. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2018;38(5):460–467. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-2035>.
13. Fuller T.E., Haider H.F., Kikidis D. et al. Different Teams, Same Conclusions? A Systematic Review of Existing Clinical Guidelines for the Assessment and Treatment of Tinnitus in Adults. *Front Psychol*. 2017;8:206. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00206>.
14. Langguth B., Salvi R., Elgoyhen A.B. Emerging pharmacotherapy of tinnitus. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2009;14(4):687–702. <https://doi.org/10.1517/14728210903206975>.
15. Hoare D., Gander P., Collins L., Smith S., Hall D. Management of tinnitus in English NHS audiology departments: an evaluation of current practice. *J. Eval. Clin. Pract.* 2012;18(2):326–334. DOI: 10.1111/j.1365-2753.2010.01566.x
16. Sereda M., Hoare D.J., Nicholson R., Smith S., Hall D.A. Consensus on Hearing Aid Candidature and Fitting for Mild Hearing Loss With and Without Tinnitus — Delphi Review. *Ear & Hearing*. 2015;36(4):417–429. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000140>.
17. Searchfield G.D., Kaur M., Martin W.H. Hearing aids as an adjunct to counseling: tinnitus patients who choose amplification do better than those that don't. *Int. J. Audiol.* 2010;49(8):574–579. <https://doi.org/10.3109/1499202100377267>.
18. Herraiz C., Hernandez F.J., Plaza G., de los Santos G. Long-term clinical trial of tinnitus retraining therapy. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2005;133(5):774–779. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2005.07.006>.
19. McFerran D.J., Stockdale D., Holme R., Large C.H., Baguley D.M. Why Is There No Cure for Tinnitus? *Front Neurosci*. 2019;13:802. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00802>.
20. Hall D.A., Haider H., Szczepek A.J. Systematic review of outcome domains and instruments used in clinical trials of tinnitus treatments in adults. *Trials*. 2016;17(1):270. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1399-9>.
21. Hall D.A., Hibbert A., Smith H. et al. One Size Does Not Fit All: Developing Common Standards for Outcomes in Early-Phase Clinical Trials of Sound-, Psychology-, and Pharmacology-Based Interventions for Chronic Subjective Tinnitus in Adults. *Trends Hear*. 2019;23. <https://doi.org/10.1177/2331216518824827>.