

ОБОЗРЕНИЕ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.8:061.3(100)«2013»

ПО МАТЕРИАЛАМ 23-ГО КОНГРЕССА ЕВРОПЕЙСКИХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОБЩЕСТВ (ENS). ИСПАНИЯ, БАРСЕЛОНА, 8—11 ИЮНЯ 2013 Г. (обозрение)

И.Ю. Савушкина, А.А. Тихоновский, Т.Е. Шмидт

Кафедра нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Продолжается исследование причин повреждения головного мозга при *болезни Альцгеймера* (БА). Выявлена связь между степенью активации микроглии и повреждением как серого, так и белого вещества головного мозга в медиальных отделах височных долей у пациентов с возможной БА (Agosta F. и соавт., Holley J.E. и соавт.).

Большое внимание уделяется оценке риска развития БА у пациентов с додементными когнитивными нарушениями. Обращается внимание на то, что термин «субъективные когнитивные нарушения» (СКН) все чаще употребляется для обозначения преклинических стадий БА. У пациентов с СКН степень когнитивного снижения значительно превышала таковую в группе без СКН за 2,9±0,5 года наблюдения (Kirikova V. и Traykov L.). Обращается внимание на необходимость мультидисциплинарного подхода при оценке риска развития БА у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (УКН). Важная роль при этом принадлежит функциональной позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с оценкой метаболизма глюкозы. У всех пациентов с УКН было выявлено снижение метаболизма в характерных для БА областях — преостровковой и задней поясной коре. При этом у тех пациентов, у которых через 1 год была диагностирована БА, уровень метаболизма глюкозы был также снижен в коре левой нижней теменной доли и нижних отделах височных долей (Lucidi C. и соавт.).

У пациентов с УКН амнестического типа имеются трудности при решении пространственных и навигационных задач (значительно больше попыток зафиксировать путь по зрительным ориентирам при невозможности упорядоченно выбрать последнее, что является признаком нарушения способности кодирования пространственных ориентиров). У таких пациентов ПЭТ выявляет снижение уровня метаболизма глюкозы в области покрышки среднего мозга и передних отделов правого гиппокампа, что авторы связывают с выявленными нарушениями (Zwergal A. и соавт.).

Сообщается о клинических и социодемографических особенностях БА с началом в раннем возрасте. В одной из работ показано, что первые симптомы появляются у пациентов в возрасте 53,32 (36—64) года. Пациенты в среднем наблюдались

2,84 года. Среднее количество лет, потраченных на образование, у таких пациентов составило 4,96. При первом обращении средний балл по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) у таких пациентов был 13,34, по Шкале клинической оценки степени выраженности деменции — 1,66. Первым симптомом было нарушение памяти — у 79,16% (38 пациентов), за которым следовали нарушение управляющих функций (6 пациентов), речевые и оптико-пространственные нарушения (по 2 пациента). Обращается внимание на то, что частота представленности когнитивных расстройств, отличных от нарушения памяти, при первом обращении превышала таковую при БА с началом в позднем возрасте, тогда как скорость когнитивного снижения была ниже (Altinkaya A. и соавт.). При БА с ранним началом наиболее частым первым симптомом являются речевые нарушения. При этом время от появления симптоматики превышало таковое при БА с началом в позднем возрасте (4,1±2,3 против 3,1±1,9 года соответственно, $p=0,041$) (Konstantinides V. и соавт.).

Описывается редкий случай БА с ранним началом, дебютировавший психическими нарушениями (ажитация, делирий, тревога и бессонница), с последующим прогрессирующим снижением памяти. Через 6 мес пациентка была полностью дезориентирована, отмечались конфабуляции, транскортикальная сенсорная афазия, выраженная тенденция к бродяжничеству. Через 10 мес после клинической манифестации больная значительно потеряла в массе тела, перестала удерживать мочу и кал, появился выраженный антероколлиз. Все возможные причины вторичной деменции были исключены на основании данных лабораторных и инструментальных методов. В цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) было выявлено снижение β -амилоида-42 и повышение уровня как общего, так и фосфорилированного тау-протеина. Компьютерная и магнитно-резонансная томография выявили выраженные диффузные атрофические изменения. ПЭТ с флюоридексоглюкозой показала выраженное снижение метаболизма в височно-теменной коре с обеих сторон. Эти данные позволили диагностировать БА. Генетическое исследование выявило изменение генотипа апополипротеина E (вариант epsilon 3/epsilon 3), а также миссенс-мутацию Thr354Ile 10 экзона гена PSEN1.

Авторы обращают внимание, что такая мутация является новой, с неизвестным патогенетическим значением. Предполагается, что ее наличие может быть фактором риска развития БА, а также играть роль в раннем дебюте заболевания с особым клиническим фенотипом и лавинообразным ухудшением состояния (Lucidi G. и соавт.).

По-прежнему много внимания уделяется вопросам ранней диагностики БА. Подтверждена возможность экспрессии тау-протеина не только в головном мозге, но и также в легких, яичках, коже. Ставится вопрос о том, насколько данные о его количестве в периферических тканях могут быть полезными в ранней диагностике БА (Mohring A. и соавт.). Сообщается о значительном влиянии исследования биомаркеров в ЦСЖ (Aβeta-42, Tau и P-Tau) на качество диагностики, позволяющее лучше дифференцировать альцгеймеровский процесс от других возможных причин когнитивных нарушений как на додементном уровне, так и при развитии деменции (Carmona-Iragui M. и соавт.). Люмбальная пункция, проводимая с целью определения биомаркеров при дифференциальной диагностике БА, безопасна для пациентов. Наиболее частым осложнением является постпункционная головная боль (Morenas-Rodriguez E. и соавт.).

Продолжаются исследования возможностей влияния терапии на течение БА. Полученные данные не позволили оценить степень влияния применения ингибиторов ацетилхолинэстеразы на прогрессирование заболевания. Показано лишь, что препараты этой группы в большей степени влияют на внимание, чем на кратковременную память. Приводятся также данные о том, что применение ацетилсалициловой кислоты у пациентов с УКН также положительно влияет на внимание (Magini S. и соавт.).

Нарушения сна-бодрствования очень часты у пациентов, перенесших травму головного мозга. После острого периода травмы выявляются изменения в виде увеличения продолжительности стадий сна без быстрых движений глаз (БДГ) и увеличения мощности дельта-ритма. В одной из работ с использованием животной модели была продемонстрирована корреляция нарушений цикла сна и бодрствования после травмы головного мозга с гистологическими изменениями популяций нейронов, отвечающих за регуляцию данного цикла. Мышам проводилась 24-канальная электроэнцефалография (ЭЭГ) до и в различное время после травмы. Обнаружено увеличение медленно-волновой активности во время сна через 28 дней после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) при уменьшении времени бодрствования. Морфологические исследования показали сокращение числа гистаминергических клеток, обеспечивающих процессы бодрствования (Noain D. и соавт.). В другой экспериментальной работе была выявлена значительно более высокая представленность медленно-волнового сна уже через 7 дней после травмы (Symeonidou E.-R. и соавт.). В одной из работ оценивались процессы восстановления сна пациентов после ЧМТ. В исследова-

нии включались больные на первой неделе после ЧМТ. Им проводили полисомнографию и множественный тест латенции сна (МТЛС) через 5 и 18 мес после ЧМТ. Через 5 мес после травмы у 20% испытуемых наблюдались выраженное увеличение дневной сонливости (по Шкале сонливости Эпворта > 10 баллов) и у 47% пациентов — короткие латенции сна (<10 минут) в МТЛС. Полисомнография ночного сна на 5-м и 18-м месяцах после травмы выявила увеличение продолжительности глубоких стадий фазы сна без БДГ. Через 18 мес после травмы отмечено значительное увеличение сна с БДГ. Наблюдавшееся увеличение продолжительности стадий глубокого сна без БДГ, вероятно, отражает длительный восстановительный процесс. Данное наблюдение соответствует положению о том, что глубокие стадии сна без БДГ имеют отношение к процессам нейрональной пластичности. С другой стороны, увеличение сна с БДГ через 1,5 года после травмы может быть связано с процессами обучения во время реабилитации (Imbach L.L. и соавт.). Еще в одной работе, посвященной повышенной сонливости после перенесенной ЧМТ, изучался феномен плейосомнии — состояния, которое определяется как увеличение потребности во сне не менее чем на 2 ч в сутки. Анализ актографических записей 36 пациентов показал, что продолжительность сна у пациентов после ЧМТ — 10,8 ч в сутки, а в группе здоровых обследуемых — всего 7,6 ч. МТЛС у 42% пациентов выявил выраженную дневную сонливость, а при полисомнографии ночного сна у 20% пациентов была обнаружена большая представленность медленно-волновых стадий. При этом анализ дневников сна продемонстрировал недооценку пациентами с ЧМТ своей потребности во сне (Sommerauer M. и соавт.).

Другим направлением исследований является изучение сна у детей. В одной из работ с использованием двумерного пространственного анализа — нового метода частотного анализа ЭЭГ, на группе испытуемых, состоящей из детей и взрослых, показано, что данный метод является надежным инструментом для автоматизированного анализа сна. Он предоставляет возможность сравнивать данные даже при наличии большой разницы в возрастных характеристиках. На основании этой работы был сделан вывод о том, что в детском возрасте сон более устойчив и консолидирован (Imbach L. и соавт.).

Для изучения проблемы сна у детей используются как клинично-инструментальные методы, так и эксперименты с использованием животных моделей. В одной из работ показано, что недостаток кальция, поддерживающего уровень мелатонина, в раннем возрасте приводит к хронической депривации сна (Chen L.-Y. и соавт.).

Проблеме нарколепсии-катаплексии (НК) в детском возрасте посвящено несколько работ. В последнее время доказано сочетание «негативных» (гипотония) и «активных» (периоральные движения, дискинетико-дистонические движения или стереотипии) двигательных нарушений у детей,

страдающих нарколепсией с катаплексией (НК). В одной из работ поднимался вопрос о мониторинговании динамики клинических и полисомнографических признаков данной патологии у детей в дебюте заболевания. Для этих целей у 21 ребенка с дефицитом гипокретина проводили полисомнографию и видеоконтроль в период постановки диагноза и в среднем через 3 года после начала заболевания. Результаты исследования демонстрируют наличие в дебюте заболевания резкого увеличения общей продолжительности сна в течение суток, устойчивых гипотонических феноменов и двигательной гиперактивности. В дальнейшем картина двигательных расстройств переходит в классическую форму катаплексии (короткие эпизоды мышечной слабости, спровоцированные эмоциями) параллельно с уменьшением длительности сна в течение суток (Moghadam K. и соавт.).

После пандемии гриппа H1N1 и проведения противогриппозной вакцинации отмечено неожиданное увеличение частоты новых случаев НК в скандинавских странах. Задачей одного из исследований было сравнение группы детей (39 пациентов, возраст 11 ± 3 года), проживающих в Болонье (Италия), страдавших спорадической формой НК с группой детей, проживающих в Хельсинки (Финляндия) (28 пациентов, возраст 12 ± 4 года), у которых НК была диагностирована после проведения вакцинации против H1N1. Всем пациентам проводились полисомнография, типирование главного комплекса гистосовместимости и измерялся уровень гипокретина-1 в ЦСЖ. У всех пациентов имелись основные симптомы НК — выраженная дневная сонливость, катаплексия, гипноагические галлюцинации и «сонный паралич». Однако пациенты отличались возрастом, в котором началось это заболевание: 9 ± 3 года в Италии и 12 ± 4 года в Финляндии. Также в группе пациентов из Хельсинки отмечались достоверно более короткие латенции сна ($2,3 \pm 2,2$ против $3,9 \pm 3,3$) и более низкий уровень гипокретина-1 в ЦСЖ (12 ± 28 против 25 ± 30 пг/мл), что указывает на более выраженные проявления патологии у детей с НК, возникшей после вакцинации (Moghadam K. и соавт.). Предполагается, что механизмы возникновения спорадической и поствакцинальной НК различны (Hidalgo H. и соавт.).

В основе патогенеза НК — уменьшение количества нейронов в гипоталамусе, продуцирующих гипокретин. Данные нейроны имеют связи с миндалевидным телом. Несколько исследований указывают на патологическую активацию лимбической системы и изменение объема миндалевидного тела при НК. Была предпринята попытка доказать значимость лимбической системы для патогенеза НК. Для решения этой задачи использовали специально разработанный опросник (LSCL-33) для оценки гиперактивности лимбической системы, которая может проявляться в форме соматических, сенсорных, поведенческих и мнестических симптомов, и опросник депрессии Бэка. Пациентов просили также отмечать частоту (в неделю), длительность (в

секундах) и выраженность (по 3-балльной шкале) катаплексии. Сонливость измеряли по шкале Эпурта. Все три показателя катаплексии достоверно коррелировали с опросником LSCL-33 и не зависели от степени сонливости или настроения пациентов. Полученные результаты, по мнению авторов, подтверждают вовлечение лимбической системы в патофизиологию НК (Sonka K. и соавт.). Одним из возможных факторов возникновения НК предлагается рассматривать снижение концентрации витамина D. Данная гипотеза была проверена при обследовании 23 пациентов с НК. У большинства пациентов выявляется снижение концентрации витамина D в крови, однако уменьшения выраженности симптомов на фоне приема витамина D отмечено не было (Hidalgo H. и соавт.).

Нарколепсия может быть не только спорадическим или вакциноиндуцированным заболеванием, но и одним из проявлений наследственной патологии. Аутосомно-доминантная мозжечковая атаксия с глухотой и нарколепсией (АДМА-ГН) — нейродегенеративное заболевание, вызванное мутацией в гене ДНК метил-трансферазы-1 (ДНМТ1). Дебют заболевания, которое манифестирует нарколепсией с катаплексией и глухотой с дальнейшим присоединением мозжечковой атаксии и других признаков поражения нервной системы, приходится на третье-четвертое десятилетие жизни. Были обследованы две родные сестры-носительницы мутации гена ДНМТ1. На момент обследования клинических симптомов не отмечалось. При проведении МРТ головного мозга патологии не выявлено, однако протонная МР-спектроскопия выявила повышение миоинозитола в коре теменно-затылочной области и мозжечке. У обеих сестер были выявлены периоды фазы сна с быстрыми движениями глаз в начале засыпания, что в отсутствии клинической картины можно рассматривать как маркер начальных проявлений данного нейродегенеративного процесса (Moghadam K. и соавт.).

В одной из работ с помощью микронейрографии показана роль симпатической нервной системы у пациентов, страдающих НК, сопровождающейся периодическими движениями ног во сне (ПДНС). Фазы сна, в которых отмечались ПДНС, характеризовались повышенной симпатической активацией. Показано, что ПДНС являются проявлением генерализованного усиления нейрональной возбудимости во время сна (Donadi V. и соавт.). Согласно исследованию немецких ученых, модафинил в дозе 200 мг является эффективным препаратом для лечения гиперсомнии в различных возрастных группах как у мужчин, так и у женщин (Mayer G. и соавт.).

В нескольких работах использовался метод актографии. В одной из них убедительно доказано, что с помощью него можно прогнозировать развитие такого не двигательного симптома болезни Паркинсона, как повышенная дневная сонливость (Gavrilov Y. и соавт.). Другим направлением использования актографии является подтверждение диагноза синдрома беспокойных ног (СБН), если его проявления

не полностью соответствуют диагностическим критериям. Продемонстрирована эффективность актографии для выявления группы пациентов, лучше отвечающих на терапию агонистами дофаминовых рецепторов (Cirra M. и соавт.). Актуальность своевременного выявления и динамического контроля СБН различными клинико-инструментальными методами обоснована тем, что при наличии данного синдрома повышается артериальное давление в ночное время, что увеличивает риск возникновения кардиоваскулярной патологии (Sieminski M.; Partinen M.).

Фундаментальное значение для понимания цикла сон–бодрствование как динамического состояния, имеет изучение изменений, происходящих в головном мозге, мышцах и других органах во время различных стадий сна. Для этих целей рядом авторов предложено использовать метод спектроскопии в ближней инфракрасной области (БИК-спектроскопии). Десяти здоровым обследуемым проводилась видео-полисомнографическая запись ночного сна с одновременной БИК-спектроскопией головного мозга. Изменения концентрации оксигемоглобина, дезоксигемоглобина, общей концентрации гемоглобина и сатурации кислорода фиксировались сразу же после наступления 1-й или 2-й стадии сна и при переходе сна без БДГ в стадию быстрого сна. Выраженные изменения в виде увеличения концентрации дезоксигемоглобина при одновременном снижении уровня общего и оксигемоглобина выявлялись во 2-й стадии, что сопряжено с процессами церебральной дезактивации. Противоположные изменения наблюдались во время перехода сна без БДГ в фазу сна с БДГ (Moghadam K. и соавт.).

Несколько работ посвящено болезни Паркинсона и синдрому паркинсонизма. Как известно,

синдром нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз (ПРБС) является ранним признаком патологии с тельцами Леви и сочетается со снижением обоняния. Как было показано в проспективном исследовании, длившемся с 1991 г. по 2003 г., у большинства пациентов с этим состоянием развивается патология с тельцами Леви: болезнь Паркинсона или деменция с тельцами Леви (ДТЛ). Этот факт делает данную группу пациентов с ПРБС целевой для проведения исследований эффективности нейропротективных препаратов (Iranzo A. и соавт.). В этой же работе показано, что снижение обоняния не прогрессирует со временем даже у пациентов, у которых в дальнейшем развивается болезнь Паркинсона. Нарушение дыхания во сне (НДС) — еще один симптом, характерный для паркинсонизма. Было выявлено, что у пациентов с НДС, принимающих агонисты дофаминовых рецепторов, может усугубляться сонливость (Valko P. и соавт.).

Две работы посвящены патологии сна после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). В одной из них на выборке из 14 пациентов с субтенториальным и 14 пациентов с супратенториальным инфарктом головного мозга при проведении полисомнографии через 7 дней, а затем через 3 мес после ОНМК продемонстрировано наличие повышенного риска НДС у пациентов с инфратенториальным очагом (Sarogto M. и соавт.). Целью другой работы было установление возможной взаимосвязи изменений сна в острой фазе ОНМК с прогнозом заболевания. Авторы делают вывод о том, что выявление снижения длительности сна с БДГ в острой фазе ОНМК является прогностически неблагоприятным независимо от тяжести инфаркта головного мозга и НДС (Fulda S. и соавт.).