

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.И.
МЕЧНИКОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ШАВУРОВ
ВАДИМ АЛЕКСАНДРОВИЧ

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ
ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

3.1.24. Неврология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Соколова Мария Георгиевна

Санкт-Петербург

2024

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 4 |
| ВВЕДЕНИЕ..... | 5 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 13 |
| 1.1 Наследственные экстрапирамидные заболевания (общая характеристика) | 13 |
| 1.1.1 Болезнь Гентингтона..... | 14 |
| 1.1.2 Болезнь Паркинсона..... | 15 |
| 1.1.3 Эссенциальный тремор..... | 17 |
| 1.1.4 Торсионная дистония..... | 18 |
| 1.1.5 Оливопонтоцеребеллярная дегенерация..... | 21 |
| 1.1.6 Болезнь Вильсона | 22 |
| 1.2 Механизмы, сопровождающие процесс нейродегенерации | 24 |
| 1.2.1 Нейровоспаление..... | 24 |
| 1.2.2 Апоптоз..... | 28 |
| 1.2.3 Нейротрофические факторы | 30 |
| 1.3 Диагностика наследственных экстрапирамидных заболеваний | 32 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ | 35 |
| 2.1 Характеристика обследованных больных | 35 |
| 2.2 Методы исследования..... | 367 |
| 2.2.1 Клинико-неврологический метод..... | 377 |
| 2.2.2 Клинико-лабораторный метод..... | 399 |
| 2.2.3 Нейрофизиологический метод..... | 3939 |
| 2.2.4 Молекулярно-генетическое исследование | 422 |
| 2.2.5 Статистическое исследование..... | 433 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ..... | 444 |
| 3.1 Результаты клинико-неврологического обследования | 444 |
| 3.1.1 Клинико-неврологическая характеристика пациентов с болезнью Гентингтона | 455 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 3.1.2 Клинико-неврологическая характеристика пациентов болезнью Паркинсона | 466 |
| 3.1.3 Клинико-неврологическая характеристика пациентов с эссенциальным тремором | 466 |
| 3.1.4 Клинико-неврологическая характеристика пациентов с торсионной дистонией | 477 |
| 3.1.5 Клинико-неврологическая характеристика пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова Ошибка! Закладка не определена. | 48 |
| 3.2 Молекулярно-генетическое исследование | 4848 |
| 3.3 Данные лабораторного исследования | 491 |
| 3.4 Результаты оптической когерентной томографии..... | 511 |
| ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ | 855 |
| ВЫВОДЫ | 933 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... Ошибка! Закладка не определена. | 4 |
| ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ | 955 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 966 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ | 1222 |
| Приложение А | 1222 |
| Приложение Б | 1255 |
| Приложение В..... | 1277 |
| Приложение Г | 129 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|---------------|---------------------------------------------------------|
| БВК | – болезнь Вильсона-Коновалова |
| БГ | – болезнь Гентингтона |
| БП | – болезнь Паркинсона |
| ГНТФ | – глиальный нейротрофический фактор |
| ИЛ | – интерлейкин |
| МКБ-10 | – международная классификация болезней 10-го пересмотра |
| МРТ | – магнитно-резонансная томография |
| НЭПЗ | – наследственные экстрапирамидные заболевания |
| НФГМ | – нейротрофический фактор головного мозга |
| ОКТ | – оптическая когерентная томография |
| ОПЦД | – оливопонтocerebellарная дегенерация |
| ОТСГК | – общая толщина слоя ганглионарных клеток |
| ТД | – торсионная дистония |
| ТНВС | – толщина нервных волокон сетчатки |
| ТСМЗ | – толщина сетчатки в макулярной зоне |
| ФНО- α | – фактор некроза опухоли-альфа |
| ФРГМ | – фактора роста головного мозга |
| ЦНС | – центральная нервная система |
| ЭТ | – эссенциальный тремор |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Наследственные экстрапирамидные заболевания – это группа гетерогенных болезней центральной нервной системы, с преимущественным поражением экстрапирамидной и мозжечковой системы (Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., 2019, 2021). Болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, торсионная дистония, эссенциальный тремор, болезнь Вильсона-Коновалова характеризуются различными типами нарушений движений и объединяются в мировой литературе термином «movement disorders» (Rajan S., 2019). Двигательные расстройства нередко сопровождаются тяжелыми нарушениями мнестических функций и психики (Литвиненко И.В., Емелин А.Ю. и др., 2017; Иллариошкин С.Н., 2018; Svenningsson P., 2012; Zurowski M., 2013; Członkowska A., 2018, 2022). Наследственные экстрапирамидные заболевания до настоящего времени остаются малокурабельными, имеют прогрессирующее течение и приводят больных к тяжелой степени инвалидизации (Помников В.Г., Пенина Г.О., Прохоров А.А., 2017, 2022). В настоящее время достигнут прогресс в понимании основных патогенетических факторов, вызывающих наследственные экстрапирамидные заболевания (Ветчинова А.С., Капкаева М.Р., Муджири Н.М., Иллариошкин С.Н. 2023, 2024). Активно изучается вклад различных патологических каскадов, которые запускаются генетически обусловленной гибелью нейронов в центральной нервной системе при наследственных заболеваниях (Sopova K., 2014; Williams-Gray C.H., 2016; Ransohoff R.M. 2016; Karpenko M.N., 2018; Haberfehlner H., 2020; Voronkov D.N., Stavrovskaya A.V., Lebedeva O.S., Li Wen, 2023).

Степень разработанности темы

Установлена роль факторов, провоцирующих воспаление и способствующих развитию заболеваний нервной системы (Литвиненко И.В., Емелин А.Ю. и др., 2017, 2022; Карчевская А.Е., Паюшина О.В., Шарова Е.В., Окнина Л.Б., Титов О.Ю., 2023). Отмечена роль эксайтоксичности и повышенной активации глутаматных NMDA-рецепторов при болезни Гентингтона (Клюшников С.А., 2020, 2022). Выявлен дисбаланс центральных нейротрансмиттеров при торсионной дистонии (Белоусова А.А., 2020). Актуальным направлением остается изучение факторов, способствующих гибели нейронов центральной нервной системы, среди которых можно отметить воспаление. Нейродегенеративный процесс в ЦНС приводит к активации иммунологически релевантных генов, которые объединяют иммунную и нервную системы (Klionsky D.J., 2022).

В нервной ткани даже невыраженные провоспалительные сигналы стимулируют синтез воспалительных медиаторов и высвобождение хемокинов (Thier S., Lorenz D., 2019). В то же время, известно, что жизнеспособные нейроны препятствуют запуску иммунологически релевантных генов, а стимуляция врожденного иммунного ответа в ЦНС может вызывать выработку нейротрофических факторов, снижающих уровень воспаления, обеспечивая восстановление нервной ткани (Ross O.A., Conneely K.N., 2020).

Уточнение факторов, влияющих на процесс воспаления в структурах головного мозга на фоне прогрессирования наследственных экстрапирамидных заболеваний и определение диагностических критериев, будет способствовать разработке новых методов лечения тяжелейших болезней.

Цель исследования

Улучшить диагностику процесса нейровоспаления в структурах головного мозга при наследственных экстрапирамидных заболеваниях с определением диагностических критериев.

Задачи исследования

1. Определить концентрации белков воспаления (фактор некроза опухолей- α , интерлейкина-1, интерлейкина-6) в плазме крови с помощью иммуноферментного анализа.
2. Оценить активность процесса апоптоза у пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями по уровню содержания белков апоптоза (p53 и Bcl2) и в плазме крови с помощью иммуноферментного анализа.
3. Определить уровень глиального нейротрофического фактора и нейротрофического фактора головного мозга в плазме крови пациентов с помощью иммуноферментного анализа.
4. Уточнить изменения в сетчатке у пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями на основе проведения оптической когерентной томографии глазного яблока.
5. Выявить диагностические критерии нейровоспаления при наследственных экстрапирамидных заболеваниях с учетом данных клинико-неврологического, лабораторного и нейроофтальмологического исследования.

Научная новизна исследования

Доказано наличие процесса воспаления в структурах головного мозга у пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями при проведении

комплексного клинико-неврологического, нейроофтальмологического и лабораторного исследования с определением концентрации белков воспаления, апоптоза, глиального нейротрофического фактора и нейротрофического фактора головного мозга ($p < 0,005$).

Выявили изменение концентрации в плазме крови белков воспаления (фактор некроза опухолей- α , интерлейкина-1, интерлейкина-6) и белков апоптоза (p53 и Bcl2) на фоне высокого уровня глиального нейротрофического фактора и низкой концентраций нейротрофического фактора головного мозга у пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями.

Установлено наличие изменений сетчатки глазного яблока у пациентов с наследственными экстрапирамидными заболеваниями старше 60 лет в виде снижения показателей толщины слоя ганглионарных клеток сетчатки, толщины сетчатки в макулярной зоне и толщины нервных волокон сетчатки с помощью метода оптической когерентной томографии.

Теоретическая и практическая значимость исследования

У пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями возникает воспаление в структурах головного мозга, которое проявляется повышенным синтезом глиального нейротрофического фактора, увеличением концентрации фактора некроза опухолей- α , интерлейкина-1 и интерлейкина-6.

Выявлено изменение нейротрофической регуляции у пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями в виде снижения уровня нейротрофического фактора головного мозга и повышения концентрации белков апоптоза (p53 и Bcl2).

Установлено, что изменения на сетчатке глазного яблока в виде снижения показателей толщины слоя ганглионарных клеток, толщины сетчатки в макулярной зоне и толщины нервных волокон сетчатки возникают при длительном течении болезни на фоне прогрессирования нейродегенеративного

заболевания центральной нервной системы у пациентов старше 60 лет, которые можно использовать в качестве диагностических маркеров процесса нейровоспаления.

Методология и методы исследования

В процессе научного исследования проводился анализ отечественных и зарубежных работ, посвященных изучению проблемы патогенеза и диагностики наследственных экстрапирамидных заболеваний и роли факторов воспаления и нейротрофинов в процессе нейродегенерации.

Для решения задач диссертационного исследования был проведен сбор и анализ жалоб пациентов, оценка неврологического статуса, уровней факторов некроза опухолей- α , интерлейкина-1, интерлейкина-6, глиального нейротрофического фактора и нейротрофического фактора головного мозга в сыворотке крови и результатов нейроофтальмологического исследования.

Полученные результаты подвергались статистическому анализу.

Объект исследования – пациенты с наследственными экстрапирамидными заболеваниями (n=60), группа сравнения пациенты болезнью Вильсона-Коновалова (n=15), контрольная группа здоровые добровольцы (n=30).

Предмет исследования – оценка процесса воспаления в структурах головного мозга и выявление факторов, влияющих на его активность.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с наследственными экстрапирамидными заболеваниями отмечается изменение в регуляции иммунных ответов в ЦНС вследствие повышенного синтеза цитокинов фактора некроза опухолей- α , интерлейкина-1, интерлейкина-6 на фоне высоких концентраций глиального нейротрофического фактора и белков апоптоза (p53 и Bcl2).

2. Повышение активности воспалительных цитокинов (фактора некроза опухолей- α , интерлейкина-1 и интерлейкина-6) связано с нарушением в системе регуляции нейротрофинов: увеличение концентрации глиального нейротрофического фактора и снижение концентрации нейротрофического фактора головного мозга, способствующих активации нейроглии.

3. Изменения сетчатки глазного яблока в виде снижения показателей толщины слоя ганглионарных клеток сетчатки, толщины сетчатки в макулярной зоне и толщины нервных волокон сетчатки возникают при длительном течении болезни у пациентов с наследственными экстрапирамидными заболеваниями, что может являться маркером прогрессирования дегенеративного процесса в ЦНС.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности и обоснованность результатов исследования подтверждаются необходимым объемом выборки, адекватно поставленными целями и задачами, грамотным статистическим анализом. Материалы диссертации доложены и обсуждены на международных конгрессах и ежегодных научно-практических конференциях: научная конференция «Медицина и общество в эпохи мира и войны: аспекты взаимодействия» (Санкт-Петербург, 2020), Конгресс с международным участием XXII «Давиденковские чтения» (Санкт-Петербург, 2020), XXVII Всероссийской конференции молодых ученых "Актуальные проблемы биомедицины - 2021" (Санкт-Петербург, 2021), 9-ая научно-практическая конференция молодых ученых и специалистов «Трансляционная медицина: от теории к практике» (Санкт-Петербург, 2021), Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2021, 2022, 2023), XXIV международная медико-биологическая научная конференция молодых исследователей "Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье" (Санкт-Петербург, 2021, 2022, 2023), Конгресс с международным участием XXIII

«Давиденковские чтения» (Санкт-Петербург, 2021), Юбилейная научно-практическая конференция, посвященная 10-летию образования ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России «Профилактическая и клиническая медицина 2021» (Санкт-Петербург, 2021); Конгресс с международным участием XXIV «Давиденковские чтения» (Санкт-Петербург, 2022), XXIV съезд физиологического общества им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, 2023), Конгресс с международным участием XXV «Давиденковские чтения» (Санкт-Петербург, 2023); Конгресс неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ с международным участием (Санкт-Петербург, 2023).

Официальная апробация результатов диссертационного исследования проведена на заседании проблемной комиссии «Нервные и психические болезни» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №2 от 4 апреля 2022 г.).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационной работы, имеющие научно-практическое значение, используются в лечебно-диагностическом процессе на неврологических отделениях ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», внедрены в учебный процесс кафедры неврологии имени академика С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» МЗ РФ.

Публикации

По теме диссертационной работы было опубликовано 11 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной

комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Личное участие автора в выполнении исследования

Автор совместно с научным руководителем участвовал в формировании научной гипотезы, дизайна исследования, определении цели и задач, составление аналитических анкет, в сборе и обработке набранного материала, интерпретации полученных данных. Автором лично проведены анализ обзора мировой и отечественной литературы, публикации статей, подготовка диссертации и автореферата. Совместно со специалистами по лабораторной диагностике проводился анализ и обсуждение результатов. Анализировались данные исследования сетчатки глаза пациентов и представителей контрольной группы методом оптической когерентной томографии (ОКТ).

Автор самостоятельно осуществлял математическую и статистическую обработку результатов, анализировал полученные данные, сформулировал выводы, практические рекомендации, написал текст диссертации и автореферата, подготовил слайды для апробации и защиты. Более 90% составил общий вклад автора в выполненное диссертационное исследование.

Объем и структура диссертации

Диссертационное исследование изложено на 134 страницах машинописного текста, содержит введение, четыре главы, выводы, практические рекомендации, приложения, список литературы, включающей 221 источник, из них 122 отечественных и 99 зарубежных. Работа содержит 12 таблиц и иллюстрирована 36 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Наследственные экстрапирамидные заболевания (общая характеристика)

Наследственные экстрапирамидные заболевания представляют собой гетерогенную группу, основным клиническим проявлением которой являются нарушения движения (Гусева Е.И., 2009). Объединяют эти заболевания несколько факторов: во-первых эти заболевания имеют наследственный характер и возникают вследствие мутации в генетическом аппарате и нарушения в дальнейшем синтеза определенных белков необходимых для функционирования структур ЦНС; во-вторых поражаются структуры одной морфо-функциональной системы – экстрапирамидной, в-третьих, основным клиническим симптомо-комплексом является синдром двигательных нарушений в двух вариантах: гипокинетически-гипертонический и гиперкинетически-гипотонический. Необходимо отметить также, что заболевания эти имеют прогрессирующее течение, малую курабельность и приводят к инвалидизации пациента (Помников В.Г., 2019). Наследственные заболевания экстрапирамидной системы относятся к редким болезням с частотой встречаемости в популяции менее 10 человек на 100000 тысяч населения (Бочкова Н.П., 2012). В тоже время эти болезни имеют и отличия, которые отмечаются как в особенностях клинической картины, так и в тех структурах экстрапирамидной системы, которые поражаются.

В функционировании экстрапирамидной системы кроме базальных ганглиев участвуют образования, обладающие общими морфофункциональными свойствами – таламус, черная субстанция, оливы, красные ядра, ретикулярная формация, ядра Льюиса, интерстициальное ядро, тектум, ядра вестибулярного комплекса, мозжечок. Они связаны между собой многочисленными связями, которые можно объединить в три уровня.

Первый морфофункциональный круг: кора (6, 8 поля) – хвостатое ядро –

скорлупа – таламус – кора. При нарушении функционирования данного круга возникают такие симптомы как атетоз, торсионная дистония, хорей и параспазм. Второй морфо-функциональный круг включает - кора (6, 8 поле) – стриатум – палиидум – черная субстанция – люисовы тела – красные ядра – таламус – кора. При поражении связей или структур данного морфо-функционального образования развивается паркинсонизм, гемибализм, горметония, мезенцефальные судороги, окулогирные кризы. Третий морфо-функциональный круг объединяет кору головного мозга (6, 8 поле) – стриатум – палиидум – черная субстанция – люисовы тела – красные ядра – ядра ствола – ядра мозжечка – нисходящие пути к мотонейронам (α - малые, γ) передних рогов спинного мозга. При вовлечении в патологический процесс отдельных структур или связей между ними могут возникнуть миоклонии, миоритмии и тремор (Яхно Н.Н., 2021).

Таким образом, видно, что хотя такие заболевания как болезни Гентингтона (БГ), эссенциальный тремор, торсионная дистония, болезнь Паркинсона (БП) и болезнь Вильсона-Коновалова (БВК) являются отдельными нозологическими формами, но структурно-морфологическая общность, наследственный характер возникновения данных болезней позволяет рассматривать их в едином формате, изучая молекулярные патогенетические механизмы.

1.1.1 Болезнь Гентингтона

Болезнь Гентингтона — медленно прогрессирующее заболевание центральной нервной системы наследственного генеза, представлено клиническими синдромами: гиперкинезами хореического типа, психическими нарушениями и когнитивными расстройствами (Иллариошкин С.Н., 2018; Bates G.P., 2019). БГ развивается в результате увеличения числа тринуклеотидных повторов — цитозин-аденин-гуанин, расположенных в первом экзоне гена (Клюшников С.А., 2020). Ген БГ расположен на коротком плече хромосомы 4p16.3. Триплет цитозин-аденин-гуанин кодирует аминокислоту глутамин, что приводит к

образованию удлиненного полиглутаминового тракта (Pringsheim T., Wiltshire K., Day L. et al., 2012). Увеличенный полиглутаминовый участок белка гентингтина изменяет собственную информацию и прочно соединяется с другими белками (Ross C.A., 2014). В результате происходит агрегация белков, нарушаются взаимодействия между белками, что приводит к апоптозу нервных клеток (Иллариошкин С.Н., 2018).

Обычно БГ дебютирует в возрасте от 20 до 50 лет. Ювенильные формы заболевания довольно редки не более 10 % случаев (Клюшников С.А., 2020; Demetriou A., 2018). Типичным проявлением БГ у взрослых является гиперкинез по типу хорей, отмечаются выразительные гримасы, высовывание языка, подергиванием щек. Движения в руках, ногах, лице быстрые, нестереотипные и несимметричные, усиливаются при разговоре и при двигательной активности, уменьшаются в покое (Клюшников С.А., 2020). Координация движений нарушается из-за гиперкинезов. Отмечаются психические расстройства при БГ (Клюшников С.А., 2012). Пациентам с БГ проводится терапия, направленная на снижение выраженности гиперкинезов (Иллариошкин С.Н., 2018). Рекомендованы препараты, снижающие активность холинэргических систем головного мозга (центральные холинергетики) (Литвиненко И.В., 2017). Заболевание имеет неблагоприятный прогноз (Помников В.Г., 2019).

1.1.2 Болезнь Паркинсона

К заболеваниям с ведущим гипокинетическим-гипертоническим синдромом относится болезнь Паркинсона. Болезнь Паркинсона - хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание ЦНС, связанное с избирательным поражением черной субстанции (Иллариошкин С.Н., 2019). Заболевание сопровождается формированием в ней патологических агрегатов белка альфа-синуклеина с образованием внутриклеточных включений – телец Леви (Левин О.С., и соавт. 2011).

Истинная болезнь Паркинсона представляет собой редкую форму, наследуемую по аутосомно-доминантному типу (Таппахов А.А., 2017). Роль наследственности в развитии болезни Паркинсона рассматривалась еще с начала XX века (Иллариошкин С.Н., 2019). Выявлена связь болезни Паркинсона с полиморфизмом гена, ответственного за транспорт нейромедиатора дофамина. Четкая семейная отягощенность может не прослеживаться в случае рецессивного наследования, при низкой пенетрантности гена, а также при преждевременной гибели пациента до развития клинических проявлений болезни Паркинсона (Бочкова Н.П., 2012). До 15 % всех случаев обусловлено перестройками в различных генах. Наследственная форма заболевания чаще представлена ювенильным паркинсонизмом, с ранним дебютом симптомов до 60 лет, с выраженной прогрессией заболевания и плохим откликом на терапию препаратами предшественниками дофамина.

Известно около 18 генов, нарушения в структуре которых приводят к развитию болезни Паркинсона. Наиболее распространенными являются изменения копийности (числа копий генов) PARK1 (SNCA), PARK2, PARK5 (UCHL1), PARK6 (PINK1), PARK7 (DJ1), PARK8 и ATP13A2, а также однонуклеотидные замены A30P в гене SNCA и G2019S в гене LRRK2.

По клиническому течению принято выделять следующие формы (Шток В.Н., 2013): гипокинетико-ригидно-дрожательная (60-70 %); акинетико-ригидная форма (15-20 %) и дрожательная форма (5-10 %).

Олигобрадикинезия является ведущим синдромом при болезни Паркинсона, представляет собой замедленность движений вследствие затруднения их планирования, инициирования и выполнения (Литвиненко, И.В., 2018).

Тремор характеризуется низкой частотой колебаний (4-6 Гц) и наблюдается у 75 % пациентов. Дрожание более выражено в покое и начинается обычно с одной стороны в кисти. При активных движениях тремор уменьшается – имеет тип статического тремора. При пассивных движениях отмечается феномен «зубчатого колеса», ригидность скелетной мускулатуры характеризуется

равномерным повышением тонуса - «пластический гипертонус». Формируется поза «просителя» – из-за преобладания мышечного тонуса в мышцах-сгибателях (Литвиненко, И.В., 2018).

Немоторные симптомы болезни Паркинсона могут развиваться задолго до манифестации моторных (Litvan I., 2012; Svenningsson P., 2012). Отмечаются особенности личности у пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона (Богданов Р.Р., 2016). Могут быть нарушения сна у пациентов с болезнью Паркинсона (Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В., 2011). Развиваются психические нарушения при БП (Нодель М.Р., Яхно Н.Н., 2009; Archibald N. K., 2011). Ряд ученых обращают внимание на галлюцинации у пациентов болезнью Паркинсона (Литвиненко И.В., Бойко Э.В., Куликов А.Н., Дынин П.С., 2016; Davidsdottir S., 2005). Заболеванию склонно к прогрессированию, в некоторых случаях симптомы плохо поддаются коррекции дофаминэргическими препаратами, стойко и значительно снижают качество жизни пациентов, приводя к инвалидизации (Помников В.Г., 2021).

1.1.3 Эссенциальный тремор

Эссенциальный тремор (ЭТ) – прогрессирующее заболевание ЦНС, основное проявление заболевания связано с постурально-кинетическим тремором рук, ног, головы, в ряде случаев сопровождается немоторными симптомами (Louis E.D., Ferreira J.J., 2010). Имеет место медленно прогрессирующее, доброкачественное течение, однако в 15 % случаев отмечается развитие тяжелой инвалидизации пациента (Hvizdošová L., 2020). ЭТ дебютирует в возрасте 40 лет и увеличивается с возрастом, распространенность составляет около 4,0 %, достигая 21,7 % в возрасте 95 лет и старше (Clark L.N., Louis E.D., 2015). Дебют ЭТ имеет бимодальное распределение – первый пик приходится на 20 - 40 лет, второй - на 65 лет (описаны семейные формы ЭТ с началом заболевания в возрасте 6 лет). Выделяют генетическую (семейную) и спорадическую формы ЭТ. Семейный

характер выявляется в 1/2 случаев ЭТ (Бочкова Н.П., 2012).

Анализ семейных случаев указывает на аутосомно-доминантное наследование с вариабельной пенетрантностью и экспрессивностью гена. В ряде семей отмечен феномен антиципации, т. е. заболевание в последующих поколениях дебютировало в более молодом возрасте и имело более выраженную форму. Вопрос возникновения спорадических форм остаются до конца неизученным. В патогенезе ЭТ отмечают заинтересованность ГАМК-ергических систем срединных структур головного мозга и мозжечка (Головкин В.И., 2014; Clark L.N., Louis E.D., 2015).

Заболевание проявляется двусторонним тремором в руках, кинетического и/или постурального типа (Шток В.Н., 2013). Тремор чаще отмечается в обеих руках, однако его амплитуда в одной руке может быть выше, чем в другой. Таким образом, симметричность дрожания бывает относительной (Титова Н.В., 2019).

Постуральный тремор рук имеет меньшую амплитуду, чем кинетическое дрожание. Частота осцилляций при ЭТ составляет 6-10 Гц (Мякотных В.С., 2010). Возможны колебания амплитуды тремора в течение дня.

1.1.4 Торсионная дистония

Торсионная дистония – редкое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы, встречающееся с частотой 3-4 случая на 100 тысяч населения и имеющее 13 генетических форм (Jinnah H.A., 2015; Norris S.A., 2020). Дистония характеризуется неравномерным повышением мышечного тонуса в отдельных частях тела и развитием фиксированных патологических поз, в ногах и руках, шее и туловище (Albanese A., 2019; Sharma N., 2019). В патогенезе дистонии отмечают как нейрометаболические, так и наследственные причины (Белоусова А.А., 2020; Jinnah H.A., 2017). Течение дистонии относительно доброкачественное, однако могут присоединиться паркинсоноподобные симптомы: «дистонический» тремор, замедленность движений (Batla A., 2018; Vegda M., 2020). Дистония обычно

развивается во взрослом возрасте (средний возраст 39 лет), проявляясь либо фокальной дистонией, либо (чаще) паркинсонизмом (Shetty A.S., 2019). Первичные дистонии по форме делят на фокальные и сегментарные (Тимербаева С.Л., 2012; Novaretti N., 2019; Захаров Д.В. 2021). Фокальная дистония захватывает главным образом нижнюю челюсть, шею, глаза и туловище (Толмачёва В.А., 2017; Vertram K.L., 2016; Conte A., 2019; Defazio G., 2019). В редких случаях вовлекаются руки, ноги, мышцы глотки, гортани и язык (Залялова З.А., 2012). Это приводит к разнообразным нарушениям: затруднение открывания и закрывания рта, непроизвольное высовывание языка, блефароспазм, затруднение глотания, спастическая кривошея (Толмачева В.А., 2018; Raofi S., 2017). Может наблюдаться переразгибание туловища, судороги мышц ног, сгибание и супинация стопы (Torres-Russotto D., 2008). Паркинсонизм при дистонии проявляется мышечной ригидностью, брадикинезией, шаркающей походкой и неустойчивостью, которая может быть резко выражена, и приводит к нарушениям походки и частым спотыканиям. Наблюдается тремор в покое (Rice J., 2017). Реже наблюдаются компенсаторные приемы уменьшения дистонии, миоритмии, миоклонус и хорея (Pablo-Fernandez E., 2017). В случаях, когда заболевание характеризуется преобладанием симптомов паркинсонизма, оно прогрессирует медленно и обычно не приводит к инвалидизации (Rajan S., 2019). Большинству больных, у которых развиваются дистония мышц челюсти, щек и языка, а также шейная дистония, угрожают опасные для жизни осложнения: инфекции, аспирационная пневмония, стридор гортани, которые могут привести к преждевременной смерти (Авсейцева Т.Ю., 2018; Суворова В.А., 2018; Raofi S., 2017). Пациенты могут предъявлять жалобы на болевой синдром при фокальной мышечной дистонии (Суворова В.А., 2018). Отмечаются психосоматические расстройства при цервикальной дистонии (Измайлова И.Г., 2018; Салоухина Н.И., 2018; Самушия М.А., 2019). У пациентов с торсионной дистонией могут быть нарушения сна (Hertenstein E., 2016). Средняя продолжительность заболевания составляет 13-16 лет (Голубев В.Л., 2007).

Торсионная дистония с мутациями гена TAF1 (расположение: Xq13.1), кодирующего белок TAF1 с молекулярным весом 250 кДа – фактор, ассоциированный с белками, связывающимися с ТАТАбоксом РНК-полимеразы II (Madeo G., 2016). Диагноз ставится на основании характерных симптомов и данных лучевой диагностики головного мозга (поражение постсинаптических рецепторов стриатума и пресинаптических рецепторов нигростриарной системы), а также данных семейного анамнеза. Молекулярно-генетическая диагностика позволяет подтвердить диагноз (обнаружение мутации TAF1). Предварительные результаты пилотного исследования указывают на наличие при ТД нарушений обоняния, поэтому при диагностике может помочь также проверка обоняния (Prudente C.N., 2018).

Дифференциальный диагноз проводят с болезнью Паркинсона, семейным эссенциальным тремором, дофа-зависимой дистонией и синдромами «паркинсонизм-плюс» (Trompetto C., 2019). Проведение пренатальной диагностики возможно в семьях, где выявлена мутация TAF1. ТДП наследуется рецессивно, сцеплено с X-хромосомой; поэтому рекомендуется генетическое консультирование. Мужчины с ТДП передают мутацию всем своим дочерям, но не сыновьям, а женщины-носительницы передают мутацию своим детям с вероятностью 50 % (Залялова З.А., 2012). Радикального лечения не существует (Аникина М.А., 2019). Назначают лекарственные препараты, которые приносят лишь временное или частичное облегчение (Дружинина О.А., 2020; Истомина А.С., 2020; Mittal S.O., 2019). Дистонические гиперкинезы оказывают влияние на функциональное состояние больных (Merz R.I. et al., 2010). У больных возникают трудности с самообслуживанием (Голубев В.Л., 2007). Может нарушаться жевание, глотание, речь и развивается функциональная слепота. Насильственные движения приводят к психологическим нарушениям (Zurowski M., 2013). Прогноз зависит от течения заболевания. При наличии только симптомов паркинсонизма прогноз лучше, а если паркинсонизм сочетается с развитием дистонии мышц челюсти, щек, языка и шеи, то прогноз неблагоприятный - обычно больной при этом прикован к постели,

а продолжительность его жизни сокращается (Аникина М.А., 2019).

1.1.5 Оливопонтocereбеллярная дегенерация

Оливопонтocereбеллярная дегенерация впервые была описана Дежеринем и Томасом в 1900 году. В последующем были выделены несколько форм данной патологии, объединенные в единую группу заболеваний, получившую название «оливопонтocereбеллярные дегенерации». Это наследственное заболевание, которое связано с нейродегенеративным процессом в структурах ЦНС: в мозжечке, нижних оливах и мосте головного мозга. У пациентов наблюдается прогрессирующий мозжечковый синдром в сочетании с экстрапирамидными нарушениями и психическими расстройствами. В настоящее время известны 36 различных генных мутаций, вызывающих оливопонтocereбеллярную дегенерацию. Болезнь может развиваться любом возрасте. Помимо атаксии и гиперкинезов могут выявляться нарушения высших функций головного мозга: нарушения внимания, мышления, памяти. Аутосомно-рецессивные атаксии обычно развиваются до 20 лет. Как правило, эти формы являются более тяжелыми и инвалидизирующими. В Европе и Северной Америке самым распространенным вариантом является атаксия Фридрейха. Диагноз можно подтвердить генетическим исследованием крови.

В настоящее время оливопонтocereбеллярная атрофия, стриатонигральная дегенерация и синдром Шая-Дрейджера рассматривают в составе мульти-системной атрофии, которая проявляется прогрессирующим нейродегенеративным процессом с поражением пирамидной системы, мозжечка и вегетативной нервной системы. К клиническим проявлениям может относиться артериальная гипотензия, нарушение функций тазовых органов, атаксия, постуральные нарушения и мышечная ригидность. Мужчины болеют МСА в два раза чаще, чем женщины. Средний возраст дебюта заболевания около 53 лет.

Выделяют два типа МСА, их выделение производится на основании

преобладающих начальных симптомов: МСА-мозжечковый тип характеризуется развитием атаксии и постуральной неустойчивости.

МСА-паркинсонизм имеет схожесть с болезнью Паркинсона, однако тремор часто отсутствует и плохо поддается лечению препаратами леводопы.

МСА – это синуклеинопатия, вызванная отложением синуклеина, нейронального и глиального белка, который образует нерастворимые фибриллы и формирует Тельца Леви в цитоплазме олигодендроглиоцитов. Дегенерация нейронов возникает в различных отделах головного мозга, объем и степень повреждения вещества мозга определяют первые клинические проявления заболевания.

Диагностика МСА включает в себя клиническое обследование (вегетативные нарушения плюс паркинсонизм или мозжечковые нарушения, слабо корректируемые приемом леводопы), МРТ-исследование головного мозга, автономные тесты. МРТ выявляет характерные изменения в среднем мозге, мосту или мозжечке. При МIBG-сканировании не обнаруживаются нарушения иннервации сердца (поскольку при множественной системной атрофии поражения затрагивают преганглионарные волокна). Вегетативные пробы выявляют генерализованную вегетативную недостаточность.

Диагноз ставится на основе клинических данных. Лечение – симптоматическое, включающее увеличение потребления жидкости, ношение компрессионного белья и применение сосудосуживающих лекарственных препаратов.

1.1.6 Болезнь Вильсона-Коновалова

Болезнь Вильсона-Коновалова или гепатоцеребральная дистрофия – редкое заболевание, характеризующееся нарушением метаболизма меди и избыточным ее накоплением в органах-мишенях, преимущественно в печени и головном мозге, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу (Гуляева С.Е., 2012, Bruha R., 2011). Частота встречаемости составляет 1: 30000-100000 населения. Заболевание

вызвано мутацией в гене АТР7В (13q14–q21), белок медь-транспортирующая АТФаза Р-типа обеспечивает выведение меди с желчью и включение меди в церулоплазмин (Бочкова Н.П., 2012).

Типична клиническая манифестация в возрасте от 5 до 40 лет. Различают висцеральную форму, при которой имеет место преимущественное поражение печени, и неврологическую форму, при которой к печеночным симптомам присоединяются неврологические расстройства (Андреева Г.О., 2014).

Вариантами поражения печени являются стеатоз (стеатогепатит), острый и хронический гепатит, цирроз печени (Васильев Ю.Н., 2018; Członkowska A., 2018; Sandahl T.D., 2020). Поражение печени при БВК сопровождается повышенной частотой гемолитических эпизодов (при этом прямая реакция Кумбса (определение неполных антиэритроцитарных антител) отрицательна), гиперспленизма, тромбоцитопении; активность аминотрансфераз крови относительно невысокая (Гуляева С.Е., 2012). Отмечается повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы и выраженное нарушение белково-синтетической функции печени, особенно связанное с синтезом белков свертывания крови (Bruha R., 2011). Основными неврологическими синдромами при БВ являются гиперкинетический синдром (дрожательный, дистонический) и акинетико-ригидный, а также комбинация данных синдромов (Schilsky M.L., 2022).

Гиперкинез имеет дрожательный тип и представляет собой нерегулярный тремор в проксимальных отделах рук по типу «взмаха крыла», может быть кинетический или постуральный (Иллариошкин С.Н., 2011). У трети больных наблюдается фокальная или генерализованная дистония (оромандибулярная, спастическая кривошея, конечностей) (Członkowska A., 2018). Редко встречаются тики и хореический гиперкинез. Акинетико-ригидный синдром, представлен бради- и олигокинезией, нарушением походки (шаркающая, мелкими семенящими шажками), ригидностью мышц, тихой монотонной затухающей речью (Мякотных В.С., 2010). Координаторные нарушения при БВК представлены динамической атаксией (интенционный тремор, более выраженный

в руках, чем в ногах, дисметрия, адиадохокинез, синдром Холмса) и статико-локомоторными расстройствами (Гусева Е.И., 2010).

Ранним неврологическим симптомом может быть дизартрия смешанного характера (гипокинетическая, атаксическая, спастическая) и симптомы псевдобульбарного синдрома (Скоромец А.А., 2016). Реже сопровождают развитие БВК эпилептические припадки (простые и сложные парциальные с вторичной генерализацией или генерализованные тонико-клонические) (Bruha R., 2011). Поражение печени и ЦНС часто сочетается с геморрагическим синдромом, а у женщин – с нарушением менструального цикла (вторичная аменорея или олигоменорея), неблагоприятным акушерским анамнезом (повторными самопроизвольными абортами, бесплодием и внутриутробной смертью плода в I триместре) (Ferenci P., 2019).

1.2. Механизмы, сопровождающие процесс нейродегенерации

1.2.1 Нейровоспаление

Наследственные экстрапирамидные болезни характеризуются прогрессирующей нейрональной дисфункцией и/или утратой наиболее восприимчивых нейронов (Лобзин С.В., 2020; Ransohoff R.M., 2016). В настоящее время актуальным направлением является изучение внутриорганных условий, которые возникают на фоне процесса нейродегенерации и поиска терапевтических путей воздействия на эти процессы (Лопатина Е.В., 2016). К ним относятся: повышенное содержание в нервной ткани активных форм кислорода, митохондриальная дисфункция, эксайтотоксичность, иммуногенность, активация митоген-активируемых протеинкиназ, нейровоспаление и апоптоз (Фаллер Д.М., 2006). К факторам риска развития нейродегенерации относят гипергомоцистеинемию (Лобзин В.Ю., 2015). Известно, что нарушение функционирования митохондрий влечёт за собой развитие мощнейшего окислительного стресса

(Dabidi R.V., 2013). Установлено, что для пациентов с болезнью Паркинсона, в отличие от больных с эссенциальным тремором, характерно повышение уровня лактата (без развития лактатацидоза) и пирувата крови (Муружева З.М., 2017).

Некоторые процессы уже возможно регулировать, например блокадой глутаматных рецепторов, которые активизируются в патологических условиях. Изучаются механизмы воздействия на каскады с участием митоген-активируемой протеинкиназой (Gurgis F.M., 2014).

Процессы воспаления в ЦНС хорошо изучены при инсульте и аутоиммунных заболеваниях нервной системы (Wang N., 2014). На ранней стадии воспаления отмечается экспрессия молекул адгезии в циркулирующих лейкоцитах и сосудистом эндотелии, которая запускается через несколько часов после развития ишемического процесса. Выход биологически активных веществ из зоны ишемии в микроциркуляторное русло привлекают лейкоциты, способные прилипнуть к эндотелию и мигрировать из крови в вещество головного мозга (Льюин Б., 2011). Особая роль в активации процессов воспаления отводится нейронам глиального происхождения (Bhat S., 2017). Являясь в ЦНС первичными иммуноэффекторами они составляют около 20 % всей глии. Установлено, что высокодифференцированные нейроны и глиальные клетки, активированные лейкоциты могут продуцировать цитокины и хемокины (Бэр М., 2013). Важную роль в качестве медиаторов воспаления играют провоспалительные цитокины (фактор некроза опухолей- α (TNF α), ИЛ-1, ИЛ-6). Они отвечают за переход от ранней фазы эксайтотоксичности к фазе воспаления. У пациентов с инсультом установлена зависимость интратекальной концентрации ИЛ-1, ИЛ-6 и размеров инфаркта. У пациентов с болезнью Гентингтона отмечают повышенный синтез цитокинов (Dobson L., 2016). Важную роль в развитии нейровоспаления отводят взаимодействию нервной и иммунной систем через взаимодействие микроглии, которой выполняют функцию резидентных макрофагов центральной нервной системы и участвует в поддержании гомеостаза ЦНС (Гоголева В.С., 2019).

Ряд авторов считают, что при нейродегенерации страдает пул клеток

астроглиальной природы. Установлено, что астроциты головного мозга, участвующие в процессе глиоза, секретируют провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), регулируя иммунный ответ на локальном уровне (Моргунов А.В., 2014).

Отмечено, что при нейродегенеративных заболеваниях, включая болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, болезнь Альцгеймера и боковой амиотрофический склероз, в структурах ЦНС возникают метаболические нарушения и иммунные сдвиги, которые привлекают Т-лимфоциты. Моноциты активируют глиальные макрофаги, происходит копирование антигенов, полученных из ткани головного мозга.

При болезни Паркинсона синаптический белок альфа-синуклеин, который накапливается в структурах *substantia nigra*, приводит к избыточному накоплению тяжелой цепи ферритина в нейроглии и повышает нейротоксичность, замыкая порочный круг (Сальков В.Н., 2022).

Ю.К. Комлева (2020) в экспериментальной модели болезни Альцгеймера показала, что нарушения нейрогенеза в гиппокампальной области связаны с нарушением локального микроокружения, за счет нарушения экспрессии NLRP3 инфламмасом, измененной активности астроцитов и наличия провоспалительного цитокина ИЛ-1. Вследствие процесса нейровоспаления возникает целый каскад патологических нарушений, который проявляется снижением выживаемости нейронов и отражается на скорости нейрональной дифференцировки. Отмечены морфофункциональные изменения астроцитов, подавление секреции VEGF, снижение лактат-продуцирующей активности и нарушение синаптической трансдукции в CA3 и CA1 зонах гиппокампа (Комлева Ю.К., 2020).

Структуры ЦНС, в которых происходят дегенеративные процессы, становятся иммунокомпетентными и проявляют иммунную реактивность. Известно, что нервная ткань имеет особенности собственной иммунной микросреды. Так известно, что отсутствуют многие клетки, которые требуются для иммунного ответа в нервной ткани ЦНС (Бэр М., 2013). Во-первых,

гематоэнцефалический барьер уменьшает иммиграцию макромолекул и иммунных клеток до необходимого минимума. Во-вторых, не происходит синтеза биоактивных цитокинов и хемокинов, которые привлекли бы и активизировали иммунные клетки. Экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости очень низкая. Ситуация меняется при патологических условиях. Взаимодействие между иммунной и нервной тканью при воспалительных и дегенеративных процессах в ЦНС ведет к активации иммунологически релевантных генов. Установлено, что жизнеспособные, функционально активные нейроны могут обеспечивать контроль иммунного ответа в ЦНС, предотвращая индуцирование иммунологически релевантных генов (Ransohoff R.M., 2016). Таким образом, повреждение нейронов и/или изменение их функциональной активности приводит к запуску процесса воспаления. Отмечено, что в зонах нейрональной дегенерации даже невыраженные провоспалительные сигналы оказывают стимулирующее действие на процесс синтеза хемокинов и воспалительных нейромедиаторов.

В.Ф. Фокин и соавторы (2022) выявили влияние фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) на организацию нейронных сетей и когнитивные функции больных хронической ишемией мозга. Установлено, что в нейроваскулярной единице головного мозга на фоне нейровоспаления астроциты продуцируют оксид азота, при этом наиболее чувствительными к окислительному стрессу являются высокодифференцированные нейроны (Стельмашук Е.В., 2022).

Ряд наследственных экстрапирамидных заболеваний уже изучается с позиции исследования процесса воспаления в структурах ЦНС. Так у пациентов с болезнью Паркинсона выявлен повышенный уровень интерлейкинов ИЛ- 1β и ИЛ-6 и низкий уровень ИЛ-1RA, как в сыворотке крови, так и цереброспинальной жидкости (Милюхина И.В., 2015). При дрожательной форме болезни Паркинсона выявлена корреляция между выраженностью симптомами болезни и уровнем основного противовоспалительного цитокина – интерлейкина-10 (Милюхина И.В., 2013).

Другое исследование выявило повышенный уровень про-воспалительных

цитокинов - ИЛ-6 и ИЛ-8 в крови на преклинической стадии хореи Гентингтона (Björkqvist M., 2008). Комплексное исследование широкого спектра воспалительных и аутоиммунных маркеров в крови исследуемых на преклинической стадии болезни Гентингтона выявило значительную гетерогенность иммунных показателей (Андросова Л.В., 2022). Выявлено достоверное повышение активности лейкоци-тарной эластазы и альфа-1 протеазного ингибитора на фоне снижения уровня аутоантител к S100b и основному белку миелина у пациентов на преклинической стадии болезни Гентингтона (Андросова Л.В., 2022). Это говорит о том, что процессы нейровоспаления в структурах головного мозга возникают задолго до жалоб и установки диагноза, что подтверждает необходимость изучения этого процесса и при других формах наследственных экстрапирамидных заболеваний.

Перспективным направлением, по нашему мнению, может быть изучение процесса нейровоспаления и поиска путей медикаментозного воздействия на выраженность этого патологического процесса.

1.2.2 Апоптоз

Апоптоз – это разновидность клеточной гибели, характеризующейся определенными морфологическими особенностями. Эта форма клеточной смерти необходима для формирования правильной структуры и надлежащего функционирования нервной системы. Процесс апоптоза сопровождает и дегенерация нейронов при прогрессирующих заболеваниях – болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона и ряда других нейродегенеративных заболеваний (Ghavami S., 2014). Известно, что гибель нейронов, наблюдающаяся при нейродегенерации, имеет характерные для апоптоза черты. Это связано с запуском общих молекулярных каскадов и выделению белков, регулирующих активность этого процесса (Ransohoff R.M., 2016). В тоже время отмечено, что физиологический апоптоз более быстрый

процесс, в то время как на фоне нейродегенерации апоптоз более протяжен по времени (Sathiyu S., 2013). В настоящее время можно говорить о достаточно четком понимании, что концентрации белков апоптоза в крови пациентов нейродегенеративными заболеваниями указывают на тяжесть и выраженность основного заболевания (D'Orsi B., 2015). Так по данным М.Г. Соколовой (2018) определено, что белок апоптоза p53 имеет высокие концентрации в плазме крови у пациентов с наследственной патологией нервно-мышечной системы. У детей с наследственными заболеваниями экстрапирамидной системы и у детей с тяжелыми формами детского-церебрального паралича также отмечаются высокие показатели белка p53. Процесс апоптоза может реализовываться как через митохондриальный путь, так и через активацию каспаз (Полякова Л.А., 2016). В тоже время активизируются белки антиапоптотической защиты, например, Bcl2, который имеет высокие концентрации не только в плазме крови детей с наследственной нервно-мышечной патологией, но и у детей с наследственными лейкодистрофиями (Соколова М.Г., 2015, 2016). В экспериментах с интранигральным введением липополисахаридов бактериальной стенки крысам выявили активацию микроглии, гибель нейронов и образование синуклеинпозитивных включений в чёрной субстанции, астроциты характеризовались повышенной экспрессией глиофибрилярного белка GFAP, виментина, белка C3 комплемента, аквапорина-4 и коннексина-43. Изменения состава глии при введении липополисахаридов бактериальной стенки авторы объясняют изменениями нейроглиоваскулярных взаимодействий и считают, что данные функциональные и морфологические перестройки астроглии могут служить причиной повреждения чёрной субстанции (Воронков Д.Н., 2022). Важно учитывать полученные данные о роли апоптоза в нейродегенеративном процессе, так как это может открыть новые мишени для действия лекарственных препаратов. В настоящее время начинает складываться понимание взаимосвязей белкового метаболизма и регулирования выживания клетки на фоне различных сигнальных каскадов в нейроне при апоптозе.

1.2.3 Нейротрофические факторы

Нейротрофины – это белки, принимающие активное участие в развитии, росте, дифференцировке и выживаемости нервной ткани (Бэр М., 2013; Соколова М.Г., 2015). Они могут синтезироваться во всех структурах нервной системы – как центральной, так и периферической (Уилсон К., 2015). Со времени открытия Ритой Леви Монтальчини первого нейротрофина – фактора роста нерва (Levi-Montalchini R., 1987) с каждым годом мы узнаем новые трофические факторы и их свойства (Gibon J., 2017). Определена роль ростовых полипептидных соединений в механизме пластичности ЦНС у больных наследственной патологией периферического двигательного нейрона (Лобзин С.В., 2017). Среди нейротрофических факторов наиболее изучены фактор роста нерва и фактор роста головного мозга (Соколова М.Г., 2014; Не У.У., 2013). Изучение нейротрофических факторов продолжается с позиции их использования в терапевтических целях для лечения различных, в том числе и нейродегенеративных, заболеваний (Гаврилова С.И., 2017; Martocchia A., 2014; Tiwari S.K., 2018). Появляются данные, которые говорят о влиянии нейротрофинов на нейродегенеративный процесс и это влияние можно рассматривать как универсальный механизм (Соколова М.Г. 2014, 2018; Iulita M.F., 2017). Было установлено, что симпатические нейроны, лишенные фактора роста нерва, становились нежизнеспособными вследствие активации патологического каскада в митохондриях с участием белка апоптоза Вах (D'Orsi B., 2015). Исследования последних лет в экспериментах показали, что нейротрофины и нейропептиды, выделяемые во время нормальной жизнедеятельности нейронов, препятствуют синтезу воспалительных цитокинов (Linnerbauer M., Rothhammer V., 2020). Нейротрофический фактор головного мозга, доставленный экзосомой в участок мозга с процессом воспаления, снижал активность макрофагов (Yuan D., 2017). В тоже время их можно рассматривать как маркеры репаративно-деструктивного процесса в ЦНС у детей, больных

детским церебральным параличом и синдромом гиперактивности и нарушенного внимания (Соколова М.Г., 2015; Scassellati C., 2014). Активность глиальных клеток в реализации иммунных реакций находится под строгим контролем нейрхимической среды нервной ткани. Рецепторы, через которые реализуют свое действие нейропептиды, нейромедиаторы и нейротрофины обычно экспрессируются на глиальных клетках (Sun X.L., 2014).

Нейротрофины: фактор роста нервов и нейротрофический фактор головного мозга могут влиять на функцию В-клеток, а также на функцию Т-клеток и, в частности, играют роль в миграции макрофагов в очаги воспаления (Linker R., Gold R., Luhder F., 2009). Отмечено, что снижение экспрессии TrkA-рецепторов приводит к снижению синтеза фактора роста нерва нейронами и способствует поддержанию хронического воспаления (Minnone G., De Benedetti F., Bracci-Laudiero L., 2017).

Глиальный нейротрофический фактор (ГНТФ) один из наиболее важных факторов, принимающий участие в процессе выживания, дифференцировке и поддержанию популяции клеток нервной системы (Куракина А.С., Григорьева В.Н., 2016; Соколова, М.Г. 2018). В последние годы идет активное изучение ГНТФ как возможного участника патологических каскадов при нарушениях работы нервной системы, в том числе при нейродегенеративных и сосудистых заболеваниях нервной системы (Картавых И.А., Соколов А.В., 2018). В острой стадии геморрагического инсульта ученые регистрировали статистически значимое возрастание содержания ГНТФ (Голубев А.М., Гречко А.В., 2020).

Установлено, что уровень цитокинов у больных с болезнью Паркинсона коррелирует со степенью прогрессирования заболевания: содержание ФНО-а в ликворе у больных с быстрым темпом прогрессирования выше, чем у пациентов с медленным прогрессированием, а концентрация ИЛ-1 β в крови выше, чем у пациентов с умеренным и медленным темпом прогрессирования (Karpenko M.N., 2018). У пациентов с болезнью Паркинсона обнаружена связь уровня ИЛ-10 в крови и тяжести тревоги и депрессии, уровня ФНО-а в крови и выраженности

когнитивного дефицита (Dursun E., 2015).

Все вышеперечисленное дает основание полагать, что, изучая внутриорганные механизмы в ЦНС при нейродегенерации, сопоставляя роль различных механизмов, как активации, так и защиты от апоптоза в нервной ткани, мы сможем понять какие мероприятия необходимо проводить для активации эндогенных защитных механизмов и поддержания метаболической активности нейронов, продлевая срок жизни нервных клеток.

1.3 Диагностика наследственных экстрапирамидных заболеваний

Диагностика наследственных экстрапирамидных заболеваний не является сложным вопросом для практикующего невролога. Многие заболевания имеют патогномоничные симптомы, которые выявляются при первом осмотре пациента. При болезни Паркинсона отмечается олигобрадикинезия, поза «просителя», гипомимия, статический тремор, ретропульсии и пропульсии и т. д. (Нодель М.Р., 2009; Литвиненко И.В., 2012; Левин О.С., 2015; Ахметжанов В.К., 2016; Богачева В.А., 2017). При болезни Вильсона в зависимости от формы заболевания отмечаются гиперкинезы по типу «взмаха крыла», кольца Кайзер-Флейшнера, печеночные симптомы (Коновалов Н.В., 1960; Скоромец А.А., 2016). Болезнь Гентингтона представлена выраженным гиперкинезом хореического типа с нарушениями поведения и аффективными расстройствами (Селивёрстов Ю.А., 2015; Иллариошкин С.Н., 2018). Эссенциальный тремор проявляется гиперкинезом в дистальных отделах рук (Иллариошкин С.Н., 2011). Торсионная дистония выражена гиперкинезом туловища с преобладанием тонического компонента (Голик В.А., 2007).

Далее пациенты направляются на консультацию в медико-генетическую консультацию для проведения молекулярной диагностики и подтверждения клинического диагноза (Иллариошкин С.Н., 2017; Литвиненко И.В., 2018).

В тоже время пациентам с наследственными экстрапирамидными

заболеваниями всегда проводят нейро-психологическое тестирование для определения выраженности аффективных и мнестических расстройств (Литвиненко И.В., 2007; Ключников С.А., 2012; Лихачев С.А., 2017; Коваленко А.П., 2018; Истомина А.С., 2020).

Пациентам с наследственными экстрапирамидными заболеваниями проводят нейровизуализацию структур головного мозга (Иллариошкин С.Н., 2011; Гуляева С.Е., 2012; Васечкин С.В., 2018; Zoons E., 2011). Методы структурной нейровизуализации позволяют выявить и оценить выраженность и локализацию атрофических и цереброваскулярных изменений мозговой ткани у пациентов с болезнью Альцгеймера (Литвиненко И.В., 2019). Используются методы нейровизуализации и для лечения наследственных экстрапирамидных заболеваний – используется фокусированный ультразвук под контролем МРТ в качестве новой неинвазивной технологии хирургического лечения эссенциального тремора (Галимова Р.М., 2022).

Методы нейровизуализации с изучением фМРТ-паттерна у пациентов с болезнью Паркинсона помогают поиску нейровизуализационных биомаркеров нейродегенеративного процесса (Селивёрстов Ю.А., 2014). Включение протонной магнитно-резонансной спектроскопии в диагностический алгоритм при болезни Паркинсона позволяет добиться точной прижизненной диагностики различных форм этого заболевания на ранних стадиях (Тютин Л.А., 2006). Технология МРТ-морфометрии может количественно оценить атрофические процессы в различных областях головного мозга и можно рассматривать этот метод для определения степени и выраженности процесса нейродегенерации (Юдина Е.Н., 2013).

Методы нейровизуализации используются для дифференциальной диагностики когнитивных нарушений, которые могут сопровождать прогрессирование наследственных экстрапирамидных заболеваний (Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., 2012).

В настоящее время для оценки структур головного мозга стали использовать такие методы как однофотонная эмиссионная компьютерная

томография, позитронно-эмиссионная томография, транскраниальная сонография в В-режиме, МР-исследования головного мозга в режиме SWI, нейромеланинчувствительная МРТ.

Оценка зрительного анализатора при БП включает исследование структурно-функционального состояния различных нейрональных элементов глаза: толщины сетчатки, количество ганглионарных клеток, состояния нервных волокон зрительного нерва (Аветисов С.Э., 2022).

В последнее время много исследований посвящено диагностике зрительных нарушений у пациентов с экстрапирамидными заболеваниями. Изучается патогенез формирования зрительно-пространственных нарушений при поврежденном психическом развитии (Литвиненко И.В., 2016, 2017). Оптическая когерентная томография применяется и для диагностики демиелинизирующих заболеваний (Бойко Э.В., 2010).

Проводилось углубленное исследование зрения у пациентов с хорей Гентингтона, определены ведущие симптомы глазодвигательных нарушений у преманифестных носителей (Светозарский С.Н., 2018). Исследования цветового зрения и контрастной чувствительности у пациентов с хореей может рассматриваться в качестве биомаркеров на доклинической стадии заболевания (Светозарский С.Н., 2019).

Однако эти исследования малочисленны и не носят систематический характер. Но чем больше исследований о состоянии структур головного мозга при различных нейродегенеративных заболеваниях, тем больше появляется возможность понимания внутриорганных условий и коррекции патологических каскадов для сохранения оптимальных условий жизнедеятельности нервной ткани.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика обследованных больных

В диссертационное исследование вошли пациенты с наследственными экстрапирамидными заболеваниями 60 человек в возрасте от 18 до 80 лет, женщин – 28, мужчин – 32. Группу сравнения составили 15 пациентов с диагнозом болезнь Вильсона-Коновалова. 30 здоровых добровольцев (женщин – 18, мужчин – 12) составляли контрольную группу в возрасте от 25 до 78 лет.

Обследовано 75 пациентов стационарного отделения неврологии и поликлинического центра федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2018 по 2022 годы с целью подтверждения диагноза, обследования, прохождения курса консервативной терапии и динамического наблюдения.

Каждый пациент был проинформирован о проводимом исследовании и дал письменное информированное согласие. Информированное согласие (форма и содержание) было утверждено на заседании локального этического комитета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22.11.2018 г.

Пациенты основной группы имели диагноз болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, торсионная дистония (Таблица 1).

Таблица 1 – Наследственные экстрапирамидные заболевания

| Заболевание | Код МКБ-Х | Число пациентов (n=60) | Доля пациентов (%) |
|----------------------|-----------|------------------------|--------------------|
| болезнь Гентингтона | G10 | 22 | 37 % |
| эссенциальный тремор | G25 | 14 | 23 % |
| болезнь Паркинсона | G20 | 16 | 20 % |
| торсионная дистония | G24 | 8 | 13 % |

Среди наследственных экстрапирамидных заболеваний обследованных пациентов преобладали заболевания с ведущим гиперкинетически-гипотоническим синдромом.

Среди обследованных 60 пациентов основной группы преобладали женщины (62 % женщин, 38 % мужчин) (Рисунок 1).

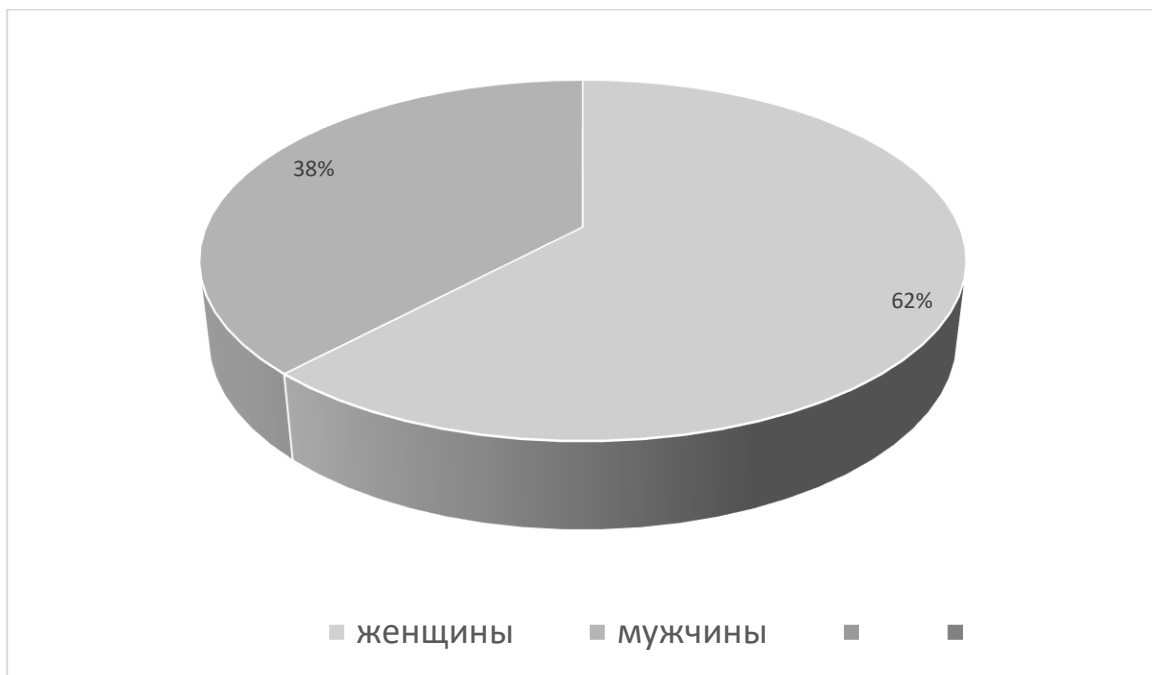


Рисунок 1 – Распределение пациентов основной группы по полу

Длительность заболевания пациентов на момент осмотра составила от 1 года до 15 лет. Средний возраст среди пациентов отдельных нозологий был различен и достигал 80 лет у пациента с диагнозом болезнь Паркинсона (Рисунок 2).

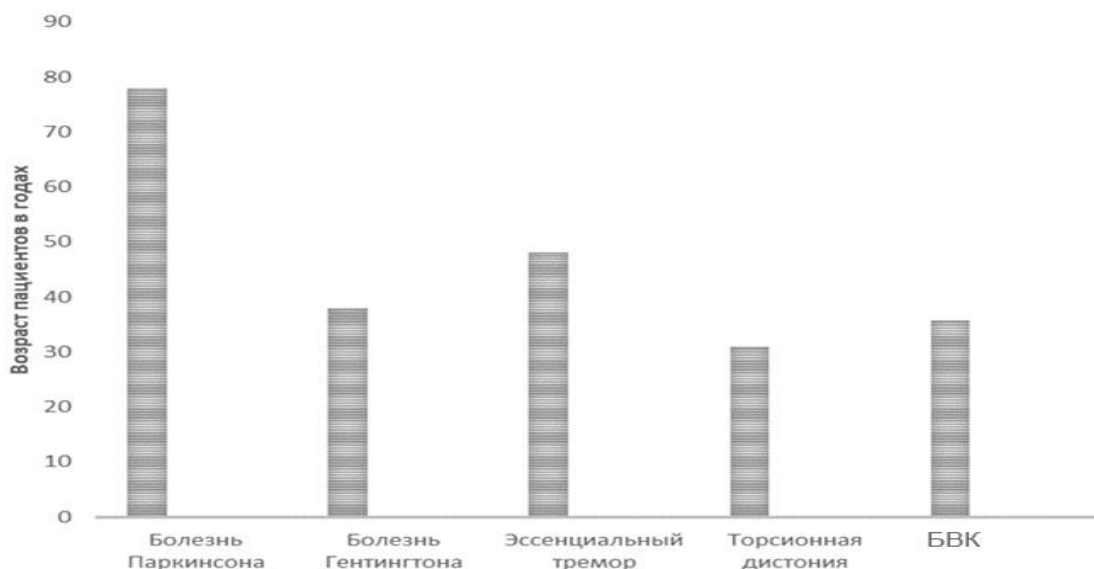


Рисунок 2 – Средний возраст пациентов основной группы

2.2 Методы исследования

В ходе работы проводились: клинико-неврологический осмотр, клинико-лабораторное исследование сыворотки крови пациентов, нейропсихологическое и нейроофтальмологическое обследование.

2.2.1 Клинико-неврологический метод

Оценивались жалобы пациентов, данные анамнеза (возраст дебюта заболевания, терапия), которые подтверждались данными выписок из других медицинских учреждений и фиксировались в карте пациента. Проведен неврологический осмотр, определена тяжесть двигательных нарушений по традиционному плану: общемозговые симптомы, черепно-мозговая иннервация, двигательная сфера, чувствительная сфера, координация движений, экстрапирамидные симптомы, вегетативные симптомы, высшие корковые функции (Одинак М.М., 2009; Михайленко А.А., 2012; Скоромец А.А. и соавт., 2017).

По шкале ODSS INCAT оценивалась степень инвалидизации пациентов (Dyck P.J. et al., 1997). Диагноз БП устанавливался по критериям общества БП

Великобритании (Hughes A. J., Daniel S. E., Kilford L. et al., 1998). Стадия БП по методу Хен-Яра в модификации (Lindwall et al., 1988).

Все пациенты проходили тестирование когнитивных функций по шкалам: госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) (Приложение А) и краткой оценки психического статуса (MMSE) (Приложение Б), так же оценивалась степень инвалидизации при помощи модифицированной шкалы Рэнкин (Modified Rankin Scale – mRS) (Приложение В), двигательные нарушения оценивали по индексу мобильности Ривермидт (Rivermead mobility index - RMI) (приложение Г).

Уровень тревоги и депрессии оценивался по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) (Приложение А), 0-7 баллов можно считать нормой (достоверно признаки тревоги и депрессии отсутствуют), 11 баллов и выше - означает клинически выраженную тревогу или депрессию (баллы суммируются для каждого признака отдельно).

Для оценки качества жизни и степени инвалидизации пациентов использовалась модифицированная шкала Рэнкина (Modified Rankin Scale – mRS) (Приложение В). По mRS 0 баллов – двигательная активность полностью сохранена, 5 баллов – двигательная активность нарушена, пациент нуждается в постороннем уходе.

Для исследования памяти и психического статуса: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) (Приложение Б) используется для скрининга возможных когнитивных нарушений, в частности, деменции.

Двигательная активность оценивалась по индексу мобильности Ривермидт (RMI) (Приложение Г), при положительном ответе на вопрос присваивается 1 балл, максимальная сумма 15 баллов.

2.2.2 Клинико-лабораторный метод

У всех пациентов исследуемых групп ($n = 105$) были определены уровни белков воспаления (фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-1, интерлейкин-6), глиального нейротрофического фактора (ГНТФ), нейротрофического фактора головного мозга (ФРГМ), белков, регулирующих апоптоз (белок p53, белок Bcl2) иммуноферментным методом в образцах сыворотки крови. Производили забор венозной крови натощак в утренние часы в объеме 10 мл. Использовали наборы фирмы RayBiotech, Inc в соответствии с инструкциями производителя.

Пороговые величины определения: ФНО- α - 8,1 пг/мл; ИЛ-1 – 4,9 пг/мл; ИЛ-6 – 7 пг/мл; белков p53 и Bcl2 соответственно 0,33 Е/мл и 0,5 нг/мл, ГНТФ – 5 пг/мл, ФРГМ — 20 пг/мл.

2.2.3 Нейрофизиологический метод

Оптическая когерентная томография – исследование, которое используют для исследования морфологии переднего и заднего отрезков глазного яблока. Метод позволяет выявить, записать и количественно оценить состояние сетчатки и зрительного нерва. Методом оптической когерентной томографии (ОКТ) было проведено детальное исследование зрительного нерва и сетчатки глазных яблок у 60 пациентов. Нейровизуализация сетчатки и заднего отрезка глаза проводилась с использованием низкокогерентных лучей инфракрасного света (длина волны 830 нм). Оценивались следующие показатели: общая толщина слоя ганглиозных клеток сетчатки (ОТСГК); толщина нервных волокон сетчатки (ТНВС); толщина сетчатки в макулярной зоне (ТСМЗ) (Рисунок 3, Рисунок 4, Рисунок 5). Нормальные значения показателей ОТСГК, ТНВС и ТСМЗ представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Показатели оптической когерентной томографии

| Показатель | Норма, М ± m (мкм) |
|------------------------------------------|--------------------|
| толщина слоя ганглиозных клеток сетчатки | 96,3 ± 7,3 |
| толщина нервных волокон сетчатки | 110,4 ± 23,5 |
| толщина сетчатки (фовеола) | 215,22 ± 11,2 |

Исследование проводилось прибором оптической когерентный томограф «RTVue-100 XR» (Optovue, США).

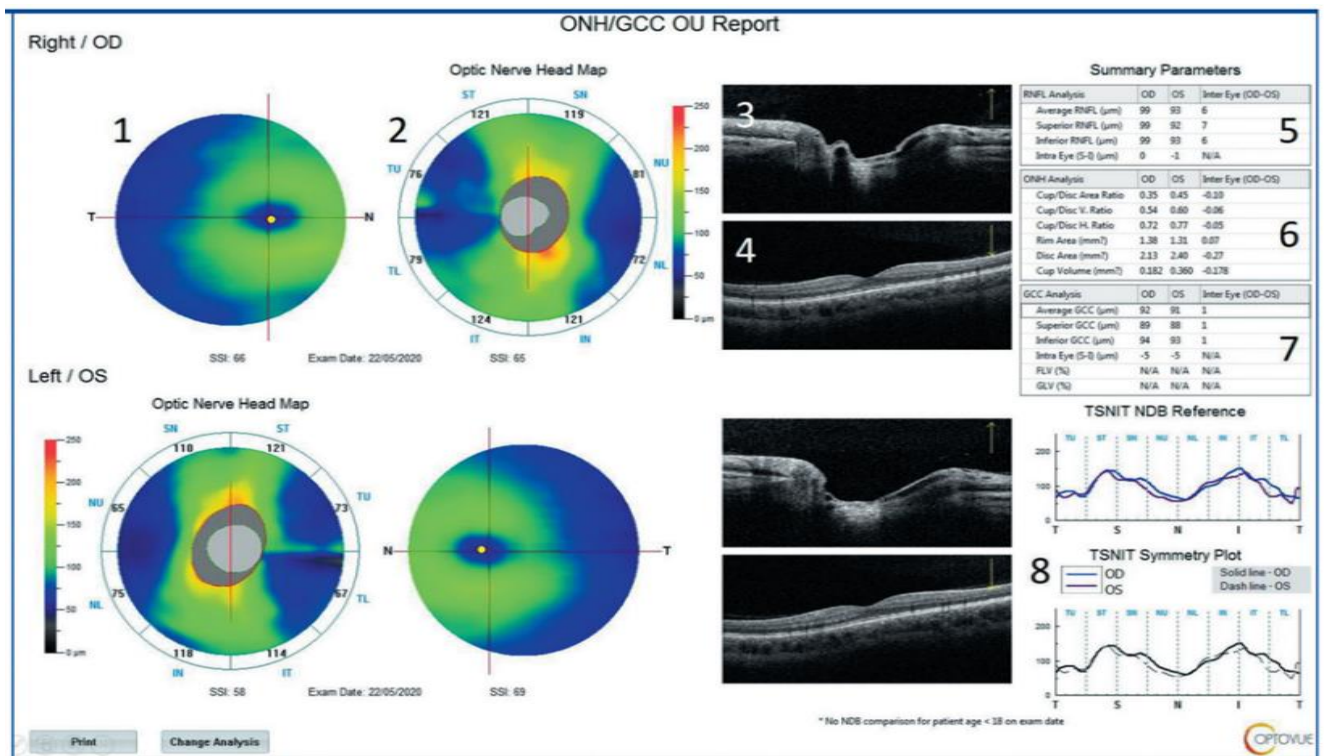


Рисунок 3 – Протокол оценки ДЗН, СНВС, ганглиозного комплекса (Optovue)

Примечание: 1 – карта толщины ганглиозного комплекса; 2 – схематическое изображение ДЗН, карта и показатели толщины СНВС; 3 – радиальный скан ДЗН; 4 – макулярный скан; 5 – показатели толщины СНВС; 6 – показатели ДЗН; 7 – показатели толщины ганглиозного комплекса; 8 – график толщины перипапиллярного СНВС кольцевого скана диаметром 3,4 мм.

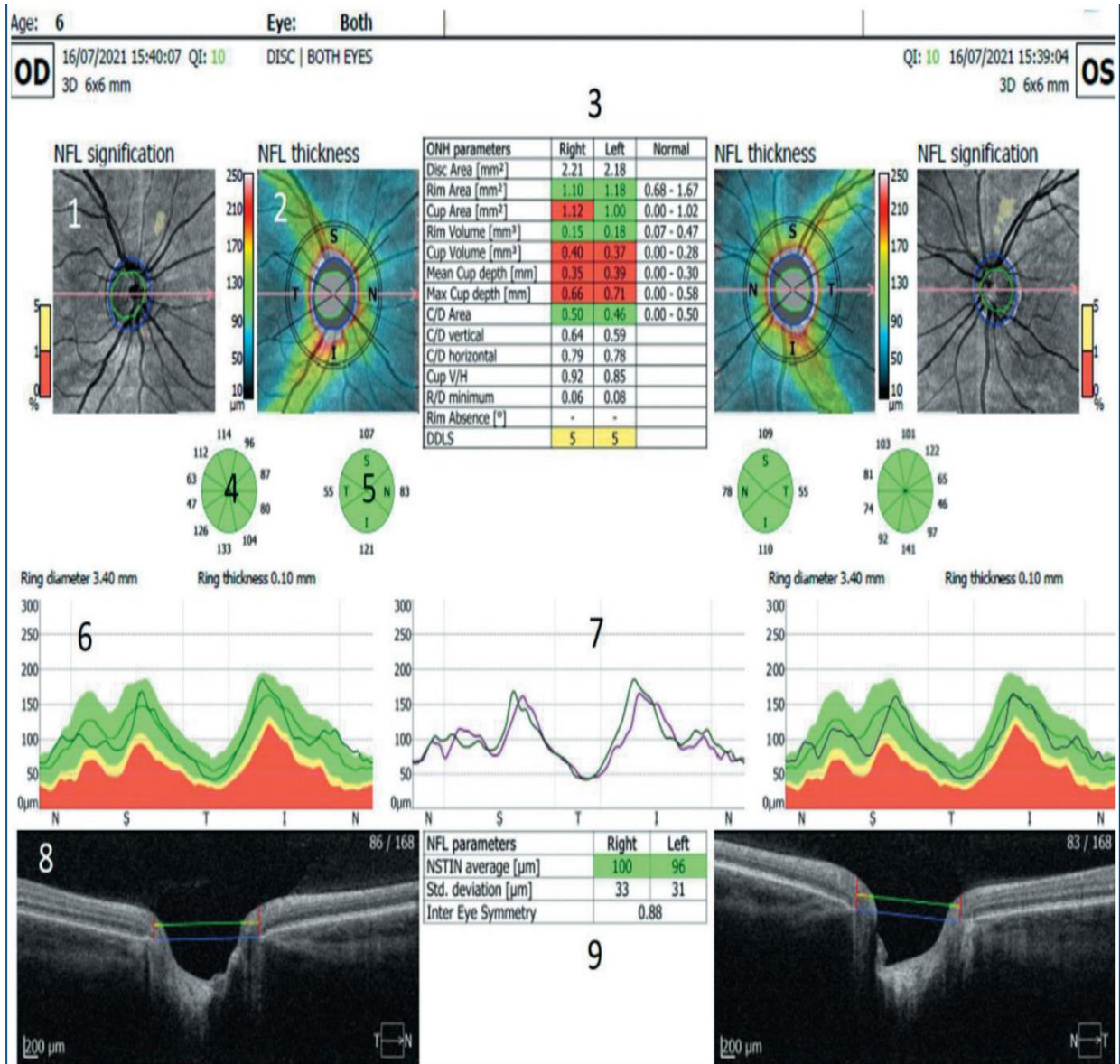


Рисунок 4 – Протокол оценки ДЗН и СНВС обоих глаз

Примечание: 1 – карта значимых изменений СНВС; 2 – карта толщины СНВС; 3 – параметры ДЗН; 4 – показатели толщины СНВС в 4 квадрантах; 5 – показатели толщины СНВС в 12 сегментах; 6, 7 – график толщины перипапиллярного СНВС кольцевого скана диаметром 3,4 мм; 8 – радиальный скан ДЗН; 9 – показатели толщины СНВС (средний показатель, стандартное отклонение, индекс асимметрии)

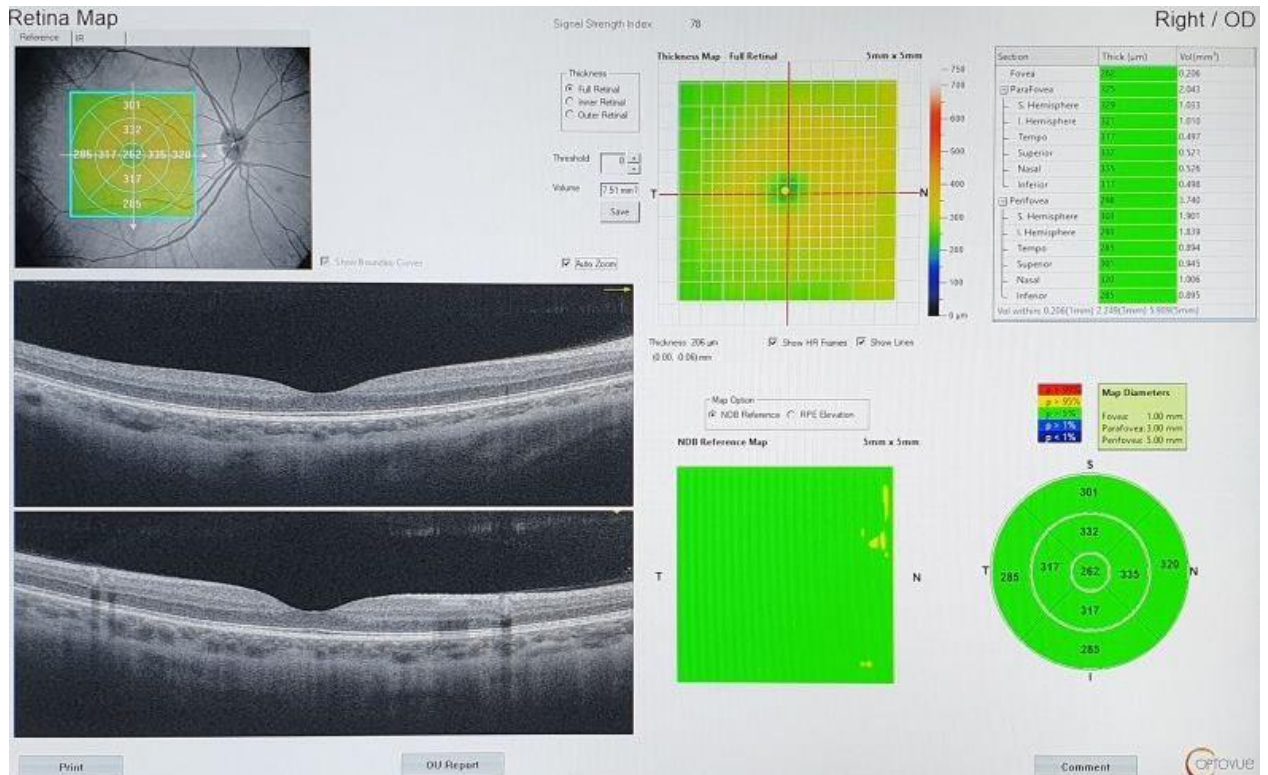


Рисунок 5 – Протокол исследования толщины слоя ганглиозных клеток сетчатки (ОТСКГ) обоих глаз

Критериями исключения были значимые офтальмологические патологические состояния (возрастная макулодегенерация, глаукома, ретиношизис, ретиальные кисты и др.).

2.2.4 Молекулярно-генетическое исследование

Молекулярно-генетическое исследование было проведено у 60 пациентов. При БГ проводилось исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), секвенирования в гене IT15 (НТТ) и фрагментного анализа 1 экзона гена НТТ. Выявлялось количество ЦАГ-повторов (в норме не больше 36). При БВ использовали метод мультипраймерной ПЦР детекции частых инсерций/делеций в гене АТР7В, секвенирование фрагментов гена АТР7В по Сенгеру, для амплификации определенных фрагментов ДНК использовался метод ПЦР. Торсионная дистония – методом прямого секвенирования гена GCH1, гена

THAP1, гена SPR. Молекулярно-генетическое исследование эссенциального тремора проводилось ПЦР-исследованием на хромосоме 3q13 гены - FET1, ETM1; 2p24.1 ген - ETM2 и 6p23 ген - ETM3. При болезни Паркинсона исследовались гены: PARK8 (LRRK2 мутация G2019S), PARK2 (Parkin), PARK7 (DJ1) использовался диагностический фрагментный анализ с применением полимеразной цепной реакции при ранних формах болезни, с атипичными проявлениями и резистентностью к проводимой терапии леводопой, а также при наличии семейного анамнеза заболевания.

2.2.5 Статистическое исследование

Для проведения статистической обработки результатов использовалась программа STATISTICA for Windows (StatSoft Inc, версия 10 – США). Создавалась электронная база данных программы Microsoft Excel 2010. Статистическая обработка проводилась с учетом рекомендаций для медико-биологических исследований (Юнкер В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В., 2011). При сравнении контрольной и экспериментальной групп использовали параметрические (t-критерий Стьюдента для двух независимых выборок) и непараметрические (критерий Манн-Уитни) методы статистического анализа, был проведен корреляционный анализ (ранговая корреляция Спирмена).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Результаты клинико-неврологического обследования

Пациенты наследственными экстрапирамидными заболеваниями предъявляли жалобы на скованность, ухудшение походки, насильственные движения в руках, ногах, лице, шее и туловище, неустойчивость, слабость в ногах, нарушение осанки, периодическое дрожание в руках, непроизвольное движение челюстью, слюнотечение, тянущие боли в поясничной области, быстрая утомляемость.

В неврологическом статусе у пациентов основной группы (n=60) были выявлена частота встречаемости следующих симптомов (Таблица 3):

- общемозговые симптомы (головная боль давящего характера, астения, эмоциональная лабильность);
- расстройства чувствительности по полиневритическому типу;
- нарушения в двигательной сфере (тремор статический, тремор динамический, ригидность, насильственные движения, нарушение речи, нарушение ходьбы, брадикинезия, постуральная неустойчивость, поза «просителя», шаркающая походка, гипомимия, симптом «подушки», периодические кратковременные застывания, симптом Мари+, рефлекс орального автоматизма, атаксии);
- нарушения вегетативной иннервации, гипосмия, нарушения сна, галлюцинации.

Таблица 3 – Неврологические симптомы у пациентов с наследственными экстрапирамидными заболеваниями

| Симптом | Доля встречаемости (в %) |
|----------------------------------|--------------------------|
| 1 | 2 |
| головная боль давящего характера | 12 % |
| астения | 29 % |
| эмоциональная лабильность | 58 % |
| тремор статический | 27 % |

Продолжение таблицы 3

| 1 | 2 |
|------------------------------------------|-------|
| тремор динамический | 15 % |
| ригидность | 35 % |
| насильственные движения | 100 % |
| изменение речи | 44 % |
| нарушение ходьбы | 62 % |
| брадикинезия | 27 % |
| постуральная неустойчивость | 18 % |
| поза «просителя» | 26 % |
| шаркающая походка | 26 % |
| гипомимия | 27 % |
| симптом «подушки» | 18 % |
| периодические кратковременные застывания | 18 % |
| симптом Мари+ | 16 % |
| рефлексы орального автоматизма | 28 % |
| атаксия | 5 % |
| нарушения вегетативной иннервации | 17 % |
| гипосмия | 18 % |
| нарушения сна | 15 % |
| галлюцинации | 5 % |

3.1.1 Клинико-неврологическая характеристика пациентов с болезнью

Гентингтона

У 22 пациентов с болезнью Гентингтона средний возраст составлял 46 ± 7 года. Длительность заболевания – 7 ± 1 год, длительность терапии – 1 ± 2 года. У 6 пациентов (27 %) хореический гиперкинез был умеренно выраженный, 16 пациентов (72 %) имели выраженную степень двигательных нарушений (Приложение В). У 18 пациентов с БГ тонус был низкий, у 4 была отмечена ригидная форма. По шкале (HADS) (Приложение А) пациенты БГ имели: легкую степень тревоги – 4 (18 %), умеренную – 7 (32 %), выраженную – 11 (50%) (Приложение А). У 3 пациентов отмечалась субклинически выраженная депрессия (14 %), у 9 (41 %) – клинически выраженная. По шкале MMSE были выявлены у 13 пациентов (59 %) легкие когнитивные нарушения, у 9 пациентов (41 %) умеренные когнитивные нарушения (Приложение Б). По шкале Рэнкин 1

балл имел всего – 3 пациента, 2 балла – 11 пациентов, 3 балла – 5 пациентов, 3 пациента имели 4 балла (Приложение В). Индекс Ривермидт $36,4 \pm 5,4$ (Приложение Г).

3.1.2 Клинико-неврологическая характеристика пациентов болезнью Паркинсона

Среди пациентов с болезнью Паркинсона ($n = 16$) были выделены следующие формы: акинетико-ригидно-дрожательная форма (85 %), акинетико-ригидная форма заболевания (12%), дрожательная форма (3 %). Возраст пациентов с болезнью Паркинсона составлял (73 ± 7 года) с дебютом заболевания (50 ± 8 лет).

У 5 пациентов были выявлены осложнения в виде флюктуаций и дискинезии. По Шкале Рэнкин 8 пациентов имели – 3 балла (67%), 6 пациентов – 2 балла (25%) и 2 пациента - 1 балл (8%) (Приложение В). Моторная активность по индексу Ривермидта составляла 10 ± 3 (Приложение Г). У пациентов в 22% случаев было существенно затруднено самообслуживание. По шкале MMSE были выявлены у 10 пациентов (66 %) легкие когнитивные нарушения, у 6 пациентов (33 %) умеренные когнитивные нарушения (Приложение Б). По шкале HADS у пациентов отмечалась легкая степень тревоги у 7 (25 %) пациентов и в 9 (75 %) случае субклинически выраженная депрессия (Приложение А).

3.1.3 Клинико-неврологическая характеристика пациентов с эссенциальным тремором

Среди 14 пациентов с эссенциальным тремором возраст пациентов составлял 30 ± 7 года, возраст дебюта заболевания был 28 ± 8 года, длительность болезни 5 ± 3 года, время терапии 4 ± 1 год. У 8 (57 %) пациентов отмечалась локальная форма, у 6 (43 %) генерализованная форма гиперкинеза. Степень выраженности двигательных нарушений была в виде легких у 60 % пациентов и

умеренных у 40 % пациентов. По шкале MMSE был выявлен у 1 пациента (7 %) легкие когнитивные нарушения (Приложение Б). По шкале HADS у пациентов отмечалась легкая степень тревоги в 40 % случаев пациентов и в 20 % случаев субклинически выраженная депрессия (Приложение А). По шкале Рэнкин 1 балл – 7 пациентов, 2 балла – 4 пациентов, 3 балла – 2 пациентов, 4 балла - 1 пациент имели по шкале (Приложение В). Моторная активность по индексу Ривермидт составляла 12 ± 2 (Приложение Г).

3.1.4 Клинико-неврологическая характеристика пациентов с торсионной дистонией

Пациентов с торсионной дистонией под наблюдением было 8 человек, средний возраст 26 ± 4 года, локальная форма наблюдалась у 5 (63 %) человек, генерализованная форма у 3 (37 %) случаев. При локальной форме отмечались дистоническая поза, гиперкинезы в руках и мышц шеи. В руках (в каждой в отдельности) отмечались вычурные непроизвольные движения имеющие атетоидный характер. В проксимальных отделах рук гиперкинезы проявлялись сильнее, чем в дистальных. При генерализованной форме отмечались гиперкинезы мышц туловища, гиперкинезы мышц рук и ног, шеи, спазмы лицевой мускулатуры, нарушения речи, нарушение походки, постуральный тремор. Во время пауз между гиперкинезами мышечный тонус был пониженным. Когнитивных расстройств не выявлялось (Приложение Б). У всех пациентов наблюдалась эмоциональная расторможенность, по шкале HADS была выявлена выраженная личностная и ситуационная тревожность и выраженная клиническая депрессия (Приложение А). По шкале Рэнкин 1 балл – 6 пациентов, 2 балла – 2 пациента, 3 балла и выше пациентов не наблюдалось (Приложение В). Моторная активность по индексу Ривермидт составляла 13 ± 1 (Приложение Г).

3.1.5 Клинико-неврологическая характеристика пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова

Возраст пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова был 28 ± 7 года, длительность заболевания 7 ± 2 года, длительность терапии 6 ± 1 год. Среди 15 пациентов с БВ в 5 (33 %) случаях двигательные нарушения носили характер легких расстройств, у 7 пациентов (47 %) были выявлены умеренно выраженные и в 3 (20 %) случаев выраженный характер. Формы заболевания были представлены: дрожательно-ригидной формой у 7 пациентов (47 %); дрожательной - 6 (40 %) пациента и корково-экстрапирамидной формой в 2 (13 %) случае. По шкале (HADS): пациенты с БВ имели: легкую степень тревоги – 3 (20 %), умеренную степень - 8 (53 %), выраженную степень - 4 (26 %) случаев (Приложение А).

Субклинически выраженная депрессия отмечалась – 6 (40 %), клинически выраженная – 9 (60 %). По шкале MMSE были выявлены в 3 (20 %) случаев легкие когнитивные нарушения, в 8 (53 %) умеренные когнитивные нарушения и выраженные в 4 (27 %) случаев (Приложение Б). По шкале Рэнкин 1 балл – 0 пациентов, 2 балла – 2 пациента, 3 балла – 6 пациентов, 4 балла - 7 пациентов имели по шкале (Приложение В). Моторная активность по индексу Ривермидта составляла 8 ± 2 балла (Приложение Г).

3.2 Молекулярно-генетическое исследование

Молекулярно-генетическое исследование было проведено у пациентов с болезнью Гентингтона было выявлено CAG-повторов в гене HTT: 36-39 повторов (n=10), 40-49 повторов (n=8), больше 50 повторов (n=4); у пациентов с

эссенциальным тремором был выявлен аутосомно-доминантный тип наследования в локусе ETM1 на хромосоме 3q13 (n=8); в локусе ETM2 на хромосоме 2p24.1 (n=4) и в локусе ETM3 на хромосоме 6p23 (n=2). У пациентов торсионной дистонией аутосомно-доминантный тип наследования мутация в локусе TOR1F на хромосоме 9q34 (n=8). При болезни Паркинсона: делеция в гене LRRK2 на хромосоме 12q12 (PARK8) (n=9), дупликация в гене PARKIN на хромосоме 6q25.2-27 (PARK2) (n=6) и дупликации гена PARK7 (DJ1) в локусе 1p36 (PARK7) (n=1). При болезни Вильсона-Коновалова - аутосомно-рецессивный тип, мутация гена ATP7B на 13 хромосоме (n=15).

3.3. Данные лабораторного исследования

Результаты лабораторного исследования сыворотки крови на содержание: ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, белков p53 и Bcl2, ГНТФ и ФРГМ у пациентов представляющих различные нозологические формы НЭПЗ представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Значения белков воспаления, апоптоза и нейротрофинов в сыворотки крови у пациентов с НЭПЗ

| Показатель среднее значение, пг/мл | БГ | БП | ЭТ | ТД | БВК | контроль | p |
|---------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|----------|-----------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| ИЛ-1 | 14,21 | 19,42 | 8,53 | 11,32 | 10,38 | 3,50 | p < 0,005 |
| ИЛ-6 | 13,31 | 18,31 | 10,32 | 12,41 | 15,75 | 5,80 | p < 0,005 |

Продолжение таблицы 4

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|-----------------------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------------|
| ФНО- α | 70,51 | 94,88 | 46,42 | 60,72 | 69,55 | 15,40 | $p < 0,005$ |
| Белок Bcl2 (нг/мл) | 89,25 | 134,0 | 14,5 | 54,32 | 111,11 | 1,2 | $p < 0,005$ |
| Белок p53 (Е/мл) | 65,4 | 88,6 | 10,0 | 39,5 | 59,54 | 0,75 | $p < 0,005$ |
| ФРГМ (пг/мл) | 17320 | 13991 | 18275 | 17643 | 18040 | 27358 | $p < 0,005$ |
| ГНТФ (пг/мл) | 367,3 | 496,2 | 350,5 | 364,2 | 438,2 | 235,3 | $p < 0,005$ |

Концентрации белков, участвующих в процессе воспаления (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6), белков апоптоза и нейротрофинов (ФРГМ и ГНТФ) в сыворотке крови пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями, имели статистически значимы различия в сравнение с контрольной группой ($p < 0,005$), что позволило в дальнейшем учитывая, наследственный характер развития заболеваний, поражение общей морфо-функциональной системы – экстрапирамидной системы, объединить данных пациентов в единую основную группу для проведения дальнейшего изучения полученных данных (Таблица 5).

Таблица 5 – Содержание воспалительных (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6) белков в сыворотке крови (пг/мл), Me[Q25; Q75]

| Белок | Основная группа | Контрольная группа | p |
|---------------|----------------------|----------------------|-------------|
| ИЛ-1 | 14,00 [8,53; 19,42] | 3,50 [2,15; 4,75] | $p < 0,005$ |
| ИЛ-6 | 14,31 [10,32; 18,31] | 5,80 [4,33; 7,25] | $p < 0,005$ |
| ФНО- α | 70,70 [46,42; 94,88] | 15,40 [10,17; 20,55] | $p < 0,005$ |

Содержание белков, участвующих в процессе апоптоза (белок p53, белок Bcl2), в сыворотке крови пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями, выявил достоверные различия по содержанию белков апоптоза в основной и контрольной группе ($p < 0,005$) (Таблица 6).

Таблица 6 – Содержание белков апоптоза, в сыворотке крови пациентов с наследственными экстрапирамидными заболеваниями, Me[Q25; Q75]

| Белок | Основная группа | Контрольная группа | p |
|--------------------|---------------------|--------------------|-----------|
| Белок Bcl2 (нг/мл) | 89,25 [44,5; 134,0] | 1,2 [0,1; 2,3] | p < 0,005 |
| Белок p53 (Е/мл) | 49,3 [10,0; 88,6] | 0,75 [0,1; 1,4] | p < 0,005 |

Концентрация фактора роста головного мозга в сыворотке крови у больных наследственными экстрапирамидными заболеваниями была статистически значимо ниже (16133), чем в контрольной группе (27358). Концентрация глиального нейротрофического фактора в сыворотке крови у больных наследственными экстрапирамидными заболеваниями была статистически значимо выше (394,5), чем в контрольной группе (235,3) (Таблица 7).

Таблица 7 – Концентрация нейротрофических факторов в плазме крови пациентов с наследственными экстрапирамидными заболеваниями, Me[Q25; Q75]

| Белок | Основная группа | Контрольная группа | p |
|--------------|-----------------|--------------------|-----------|
| ФРГМ (пг/мл) | 16133,14 | 27358,67 | p < 0,005 |
| ГНТФ (пг/мл) | 394,5 | 235,3 | p < 0,005 |

3.4 Результаты оптической когерентной томографии

ОКТ было выполнено у 30 пациентов основной группы и 10 пациентов группы сравнения. Отмечено, что показатели ОТСГК, ТСНВС и ТСМЗ у пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями не имеют достоверных различий в сравнение с группой контроля (Таблица 8).

Таблица 8 – Параметры оптической когерентной томографии у больных наследственными экстрапирамидными заболеваниями

| Показатель (нм) | Основная группа (n = 30) | Группа сравнения (n = 10) | Контрольная группа (n = 30) | p |
|--------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|------------|
| толщина сетчатки в макулярной зоне | 284,64 | 284,68 | 291,04 | p=0,575891 |
| общая толщина слоя ганглионарных клеток | 91,0 | 91,18 | 98,04 | p=0,895152 |
| толщина нервных волокон сетчатки | 100,82 | 100,82 | 105,0 | p=0,937435 |

При сравнении показателей ТСМЗ значение t-критерия Стьюдента: 0,56, различия статистически не значимы ($p = 0,575891$). ОТСГК - значение t-критерия Стьюдента: 0,13, различия статистически не значимы ($p = 0,895152$). ТНВС - значение t-критерия Стьюдента: 0,08, различия статистически не значимы ($p = 0,937435$). При сравнении толщины сетчатки в макулярной зоне, общей толщины слоя ганглионарных клеток и толщины нервных волокон сетчатки между основной и контрольной группами статистически значимых различий не выявлено.

Клиническое наблюдение.

Пациентка П. 31.12.1970 г.р. (53 года)

№ амбулаторной карты 30072 (2019 г.)

Диагноз: болезнь Гентингтона

Жалобы: на насильственные движения в руках и ногах, в туловище, затруднение при ходьбе, частые падения, трудность произношения слов, невозможность выполнять повседневную работу без посторонней помощи, нарушение сна, изменчивость настроения.

Анамнез заболевания: больной себя считает с 2015 года, когда в возрасте 55 лет впервые появились насильственные движения в руках, позже отмечались и в ногах. Изменилась походка, стала по типу «пляшущей», насильственные движения появились в туловище, стала отмечать затруднение в самообслуживании. Появилось резкая смена настроения, мысли о суициде, нарушение сна.

Анамнез жизни: единственный ребенок в семье, родилась доношенной в срок. Росла и развивалась в соответствии с возрастом. Воспитывалась матерью, отца не помнит. Со слов пациентки мать умерла в возрасте 57 лет от инсульта. Замужем, имеет 2-х детей, жалоб на здоровье не предъявляют. Перенесла радикальную мастэктомию в 2004 году. Наблюдается у онколога по месту жительства, рецидивов нет. Профессиональных вредностей не было. Со слов пациентки никто из родственников не страдал подобными состояниями. Генетическое исследование детей не проводилось.

Неврологический статус: в сознании, контактна, ориентирована в пространстве, времени и собственной личности. Со стороны черепно-мозговой иннервации: обоняние снижено; зрение сохранено, зрачки D=S, округлой формы. Фотореакции (прямая и содружественная) сохранены D=S. Движения глаз в полном объеме. Отмечается горизонтальный крупноразмашистый нистагм при взгляде в обе стороны. Конвергенция снижена. Чувствительность на лице не нарушена. Пальпация выхода точек тройничного нерва безболезненна. Жевание сохранено. Лицо без грубой асимметрии. Отмечаются элементы легкой дизартрии. Язык по средней линии. Отмечаются насильственные подёргивания в мышцах лица, по типу «гримас» и насильственный поворот головы вправо. Глотание и фонация сохранены.

Двигательная сфера: парезов нет, глубокие рефлексy D=S, несколько оживлены. Отмечаются насильственных движения в руках, ногах, туловище и голове (Рисунок 6). Тонус D=S, снижен (гипотония). Патологических рефлексов нет. Чувствительных расстройств не предъявляет. Координаторные пробы: при пальценосовой пробе промахивание с двух сторон, пяточно-коленная проба с

дисметрией с двух сторон. В позе Ромберга неустойчива, падает в стороны. При ходьбе отмечаются элементы «танцующей» походки. Физиологические отправления в норме. Менингеальных знаков нет. Эмоционально лабильна, не критична к своему состоянию. На вопросы отвечает односложно с задержкой. Оценка когнитивных функций: MMSE – 27 баллов (Приложение Б), госпитальная шкала тревоги и депрессии (тревога – 7 баллов, депрессия – 9 баллов) (Приложение А); модифицированная шкала Рэнкин – 2 балла (Приложение В); индекс Ривермидт - 11 (Приложение Г).



Рисунок 6 – Пациентка П. (№ амбулаторной карты 30072, 2019 г.)

Данные молекулярно-генетического исследования от 25.09.2020: в первой аллели гена НТГ определяется 42 СAG повтора, во второй – 17. Референтные значения: 6-26 СAG повторов – норма, 27-35 СAG повторов – умеренное увеличение, 36-39 СAG повторов – умеренная экспансия, более 40 СAG повторов – выраженная экспансия.

Данные лабораторного исследования сыворотки крови пациента П.

представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Показатели ФРГМ, ФНО- α , ВС12, p53 в сыворотке крови пациента П.

| Пациент | ФРГМ (пг/мг) | ГНТФ (пг/мг) | ФНО- α (пг/мг) | ИЛ-1 (пг/мг) | ИЛ-6 (пг/мг) | ВС1-2 (нг/мл) | p53 (Е/мл) |
|------------|-----------------|-----------------|--------------------------|-----------------|-----------------|------------------|---------------|
| Пациент П. | 15466,4 | 380,4 | 67,2 | 18,3 | 25,4 | 125,3 | 41,4 |

Данные офтальмологического обследования пациентки П. представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Данные офтальмологическое обследование пациента П.

| Показатель | Правый глаз | Левый глаз |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Данные осмотра | | |
| Наружный осмотр: веки, слезные органы, конъюктива, роговица | норма | норма |
| Внутренний осмотр: передняя камера, радужка, зрачок, хрусталик, стекловидное тело | норма | норма |
| Диск зрительного нерва | бледно-розовый, средних размеров, округлый, с четкими контурами, Э/Д - 3/10 | бледно-розовый, средних размеров, округлый, с четкими контурами, Э/Д - 3/10 |
| Макулярная область | без видимой патологии | без видимой патологии |
| Зона сосудистых аркад | сетчатка без видимой патологии, сосуды извиты, соотношение а:в одинаковое | сетчатка без видимой патологии, сосуды извиты, соотношение а:в одинаковое |
| Оптическая когерентная томография | | |
| ТСМЗ (нм) | 287,4 | 287,2 |
| ОТСГК (нм) | 92,5 | 92,3 |
| ТНВС (нм) | 102,5 | 102,3 |

Оптическая когерентная томография макулярной области.

OD: макулярный рельеф сохранен, толщина сетчатки в норме, по зональному стандарту ETDRS пограничное увеличение толщины сетчатки во внутреннем верхнем и внутреннем нижнем секторах, в зоне фовеолы и во внутреннем носовом секторе - толщина сетчатки увеличена, гистологический профиль без патологии, макулярный объем 8,02 мм³.

OS: макулярный рельеф сохранен, толщина сетчатки в норме, по зональному стандарту ETDRS пограничное увеличение толщины сетчатки в зоне фовеолы и во внутреннем носовом секторе, гистологический профиль без патологии, макулярный объем 7,88 мм³.

Оптическая когерентная томография области диска зрительного нерва.

OD: диск зрительного нерва средних размеров, наклон плоскости диска зрительного нерва к плоскости сетчатки умеренный, отношение площади экскавации к площади диска 0,18. Горизонтальная Э/Д = 0,43; вертикальная Э/Д = 0,48. Площадь и объем нейроретинального пояса в пределах нормы с тенденцией к уменьшению его размеров. Толщина слоя нервных волокон в пределах среднестатистической возрастной нормы.

OS: диск зрительного нерва средних размеров, наклон плоскости диска зрительного нерва к плоскости сетчатки умеренный, отношение площади экскавации к площади диска 0,17. Горизонтальная Э/Д = 0,41, вертикальная ЭШ = 0,50. Площадь и объем нейроретинального пояса в пределах нормы с тенденцией к уменьшению его размеров. Толщина слоя нервных волокон в пределах среднестатистической возрастной нормы (Рисунок 7).

Диагноз: Пресбиопия, гиперметропия слабой степени, начальная возрастная катаракта, ангиопатия сетчатки OU. Макулопатия OU.

3D Disc Report OU w/ Topography

3D OCT-2000FA plus(Ver.8.30)

Print Date : 18.11.2020



ID : 952572

Ethnicity :

Technician :

Gender : Female

Fixation : OD(R) Disc / OS(L) Disc

DOB : 31.12.1960

Age : 59

Scan : 3D(6,0 x 6,0mm - 512 x 128)

Name: Наталья Васильевна Пушкова

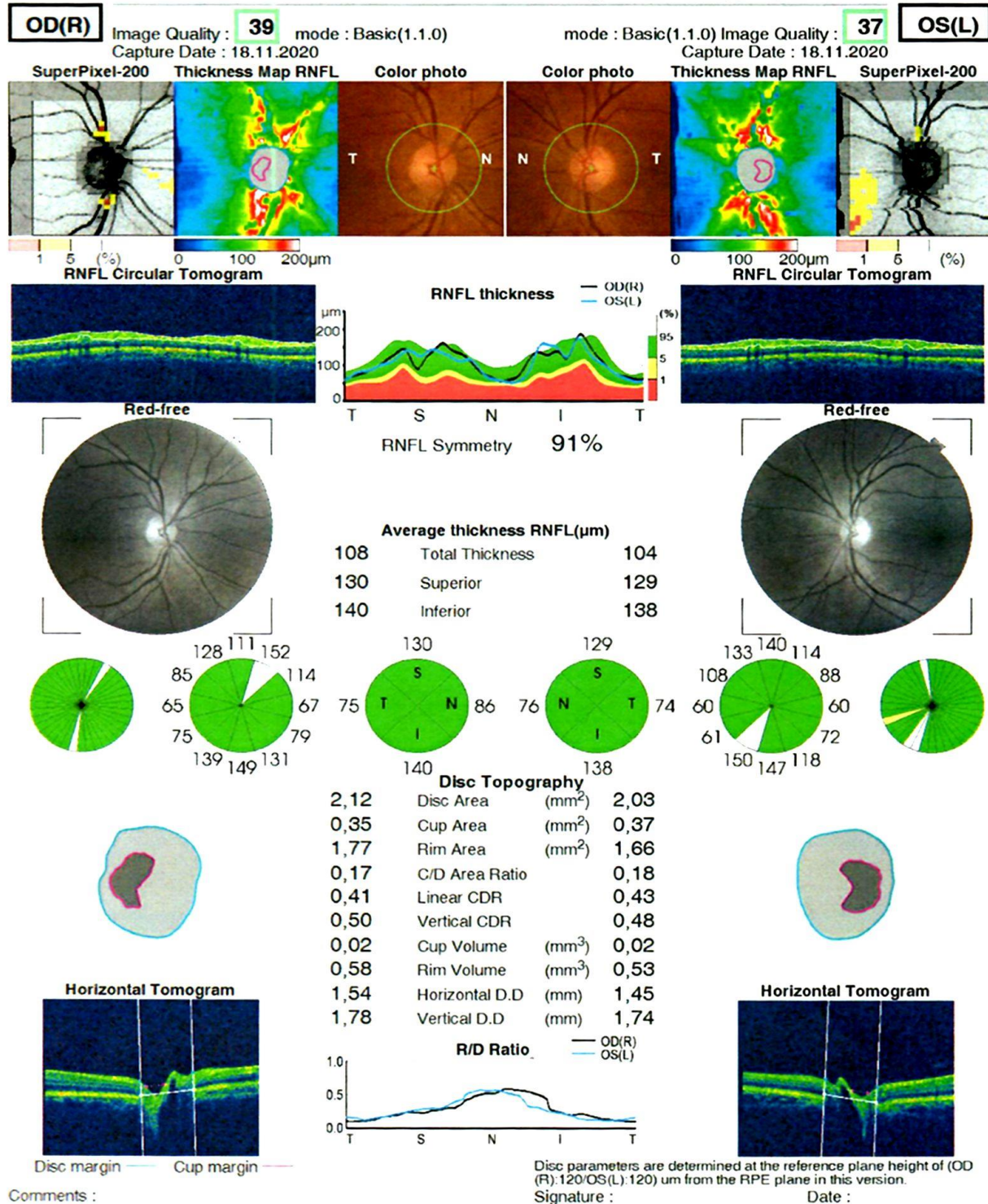


Рисунок 7 – Результаты оптической когерентной томографии пациентки П.

В неврологическом статусе выделены следующие синдромы: синдром двигательных расстройств в виде гиперкинетически-гипотонического синдрома (73%) и гипокинетически-гипертонического синдрома (27%) случаев; цефалгический синдром (12%), астено-невротический синдром (29%), синдром чувствительных расстройств по полиневритическому типу (7%), отмечались когнитивные (63%) и нейропсихологические расстройства (76%).

Отмечено, что концентрация ФНО- α в плазме крови у больных основной группы и группы сравнения имеют достоверно высокие показатели в сравнении с группой контроля ($p < 0,005$) (Рисунок 8).

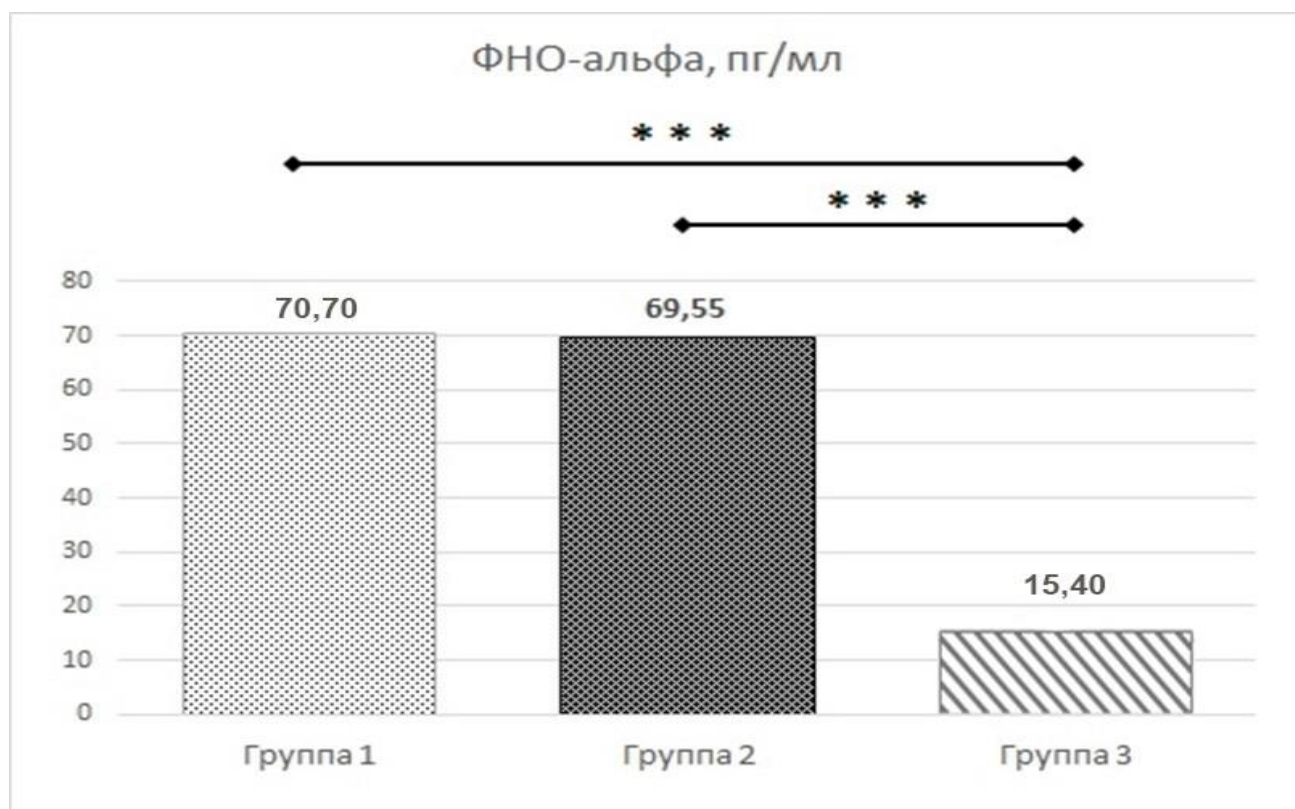


Рисунок 8 – Содержание фактора воспаления ФНО-альфа в плазме крови пациентов исследуемых групп, *** - различия между группами статистически значимы при $p \leq 0,005$

Концентрации интерлейкинов ИЛ-1 и ИЛ-6 в плазме крови у обследуемых основной группы и группы сравнения имеют достоверно высокие показатели в сравнении с группой контроля ($p < 0,005$) (Рисунок 9, 10).

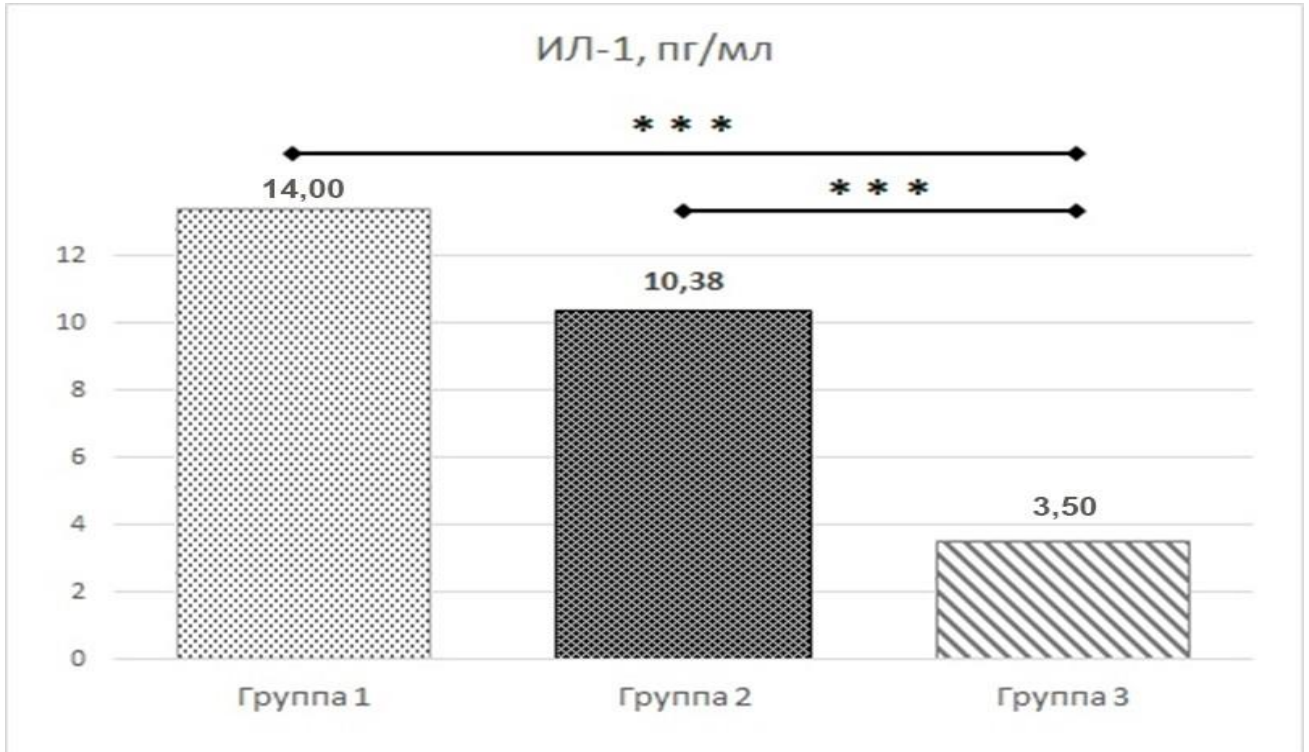


Рисунок 9 – Содержание интерлейкина ИЛ-1 в плазме крови пациентов исследуемых групп, *** - различия между группами статистически значимы при $p \leq 0,005$

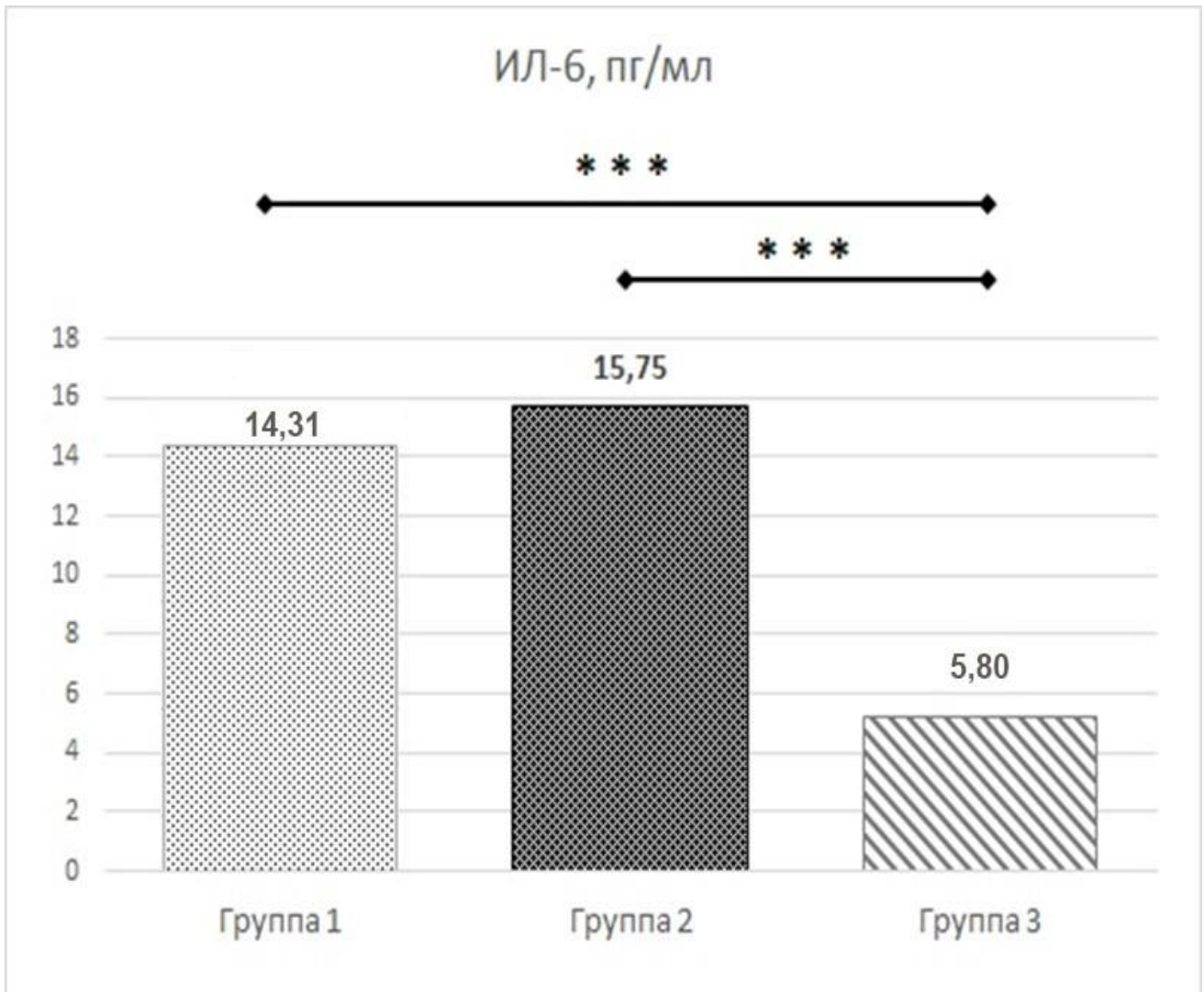


Рисунок 10 – Содержание интерлейкинов ИЛ-6 в плазме крови пациентов исследуемых групп, *** - различия между группами статистически значимы при $p \leq 0,005$

Концентрации белков апоптоза p53 и Bcl2 в плазме крови у больных основной группы и группы сравнения имеют достоверно высокие показатели в сравнении с группой контроля ($p < 0,005$) (Рисунок 11, Рисунок 12).

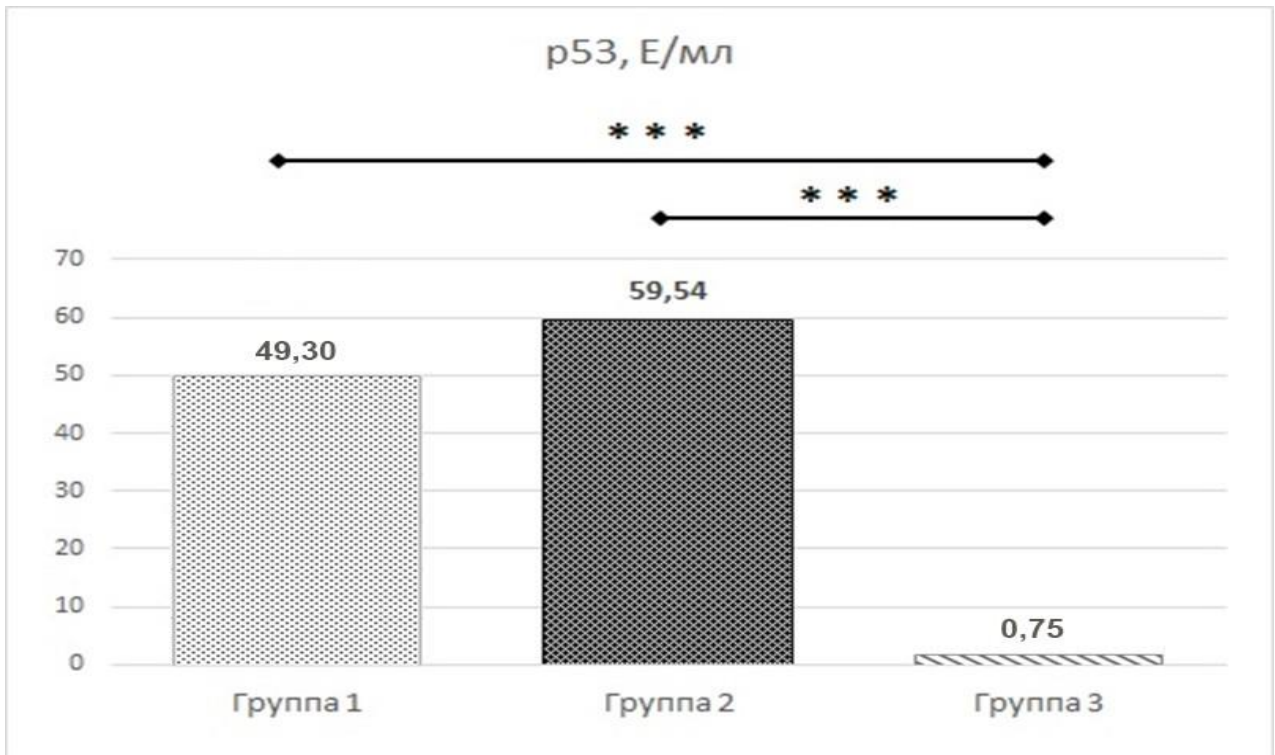


Рисунок 11 – Содержание белка апоптоза p53 в плазме крови пациентов исследуемых групп, *** - различия между группами статистически значимы при $p \leq 0,005$

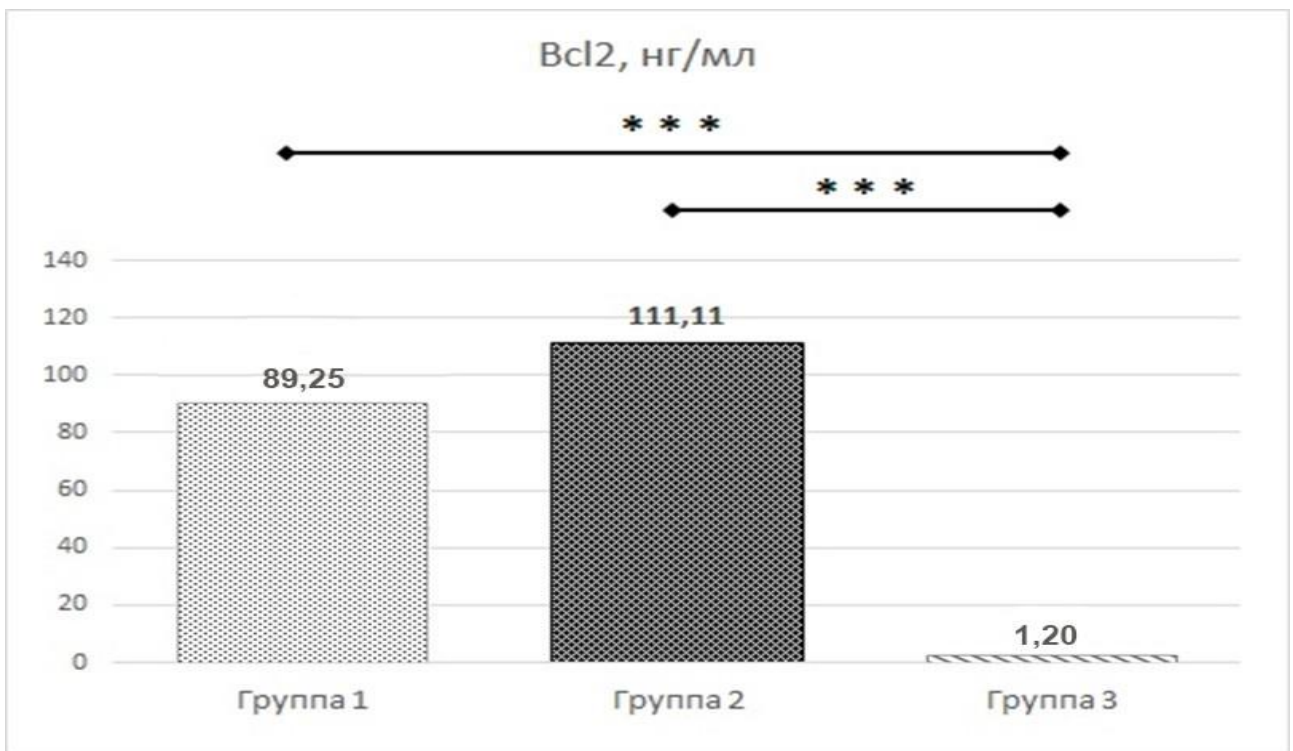


Рисунок 12 – Содержание белка апоптоза Bcl2 в плазме крови пациентов исследуемых групп, *** - различия между группами статистически значимы при $p \leq 0,005$

При проведении сравнительного анализа по концентрации ФРГМ в плазме крови пациентов исследуемых групп было выявлено, что наименьшие значения определялись у пациентов основной группы (Рисунок 13).

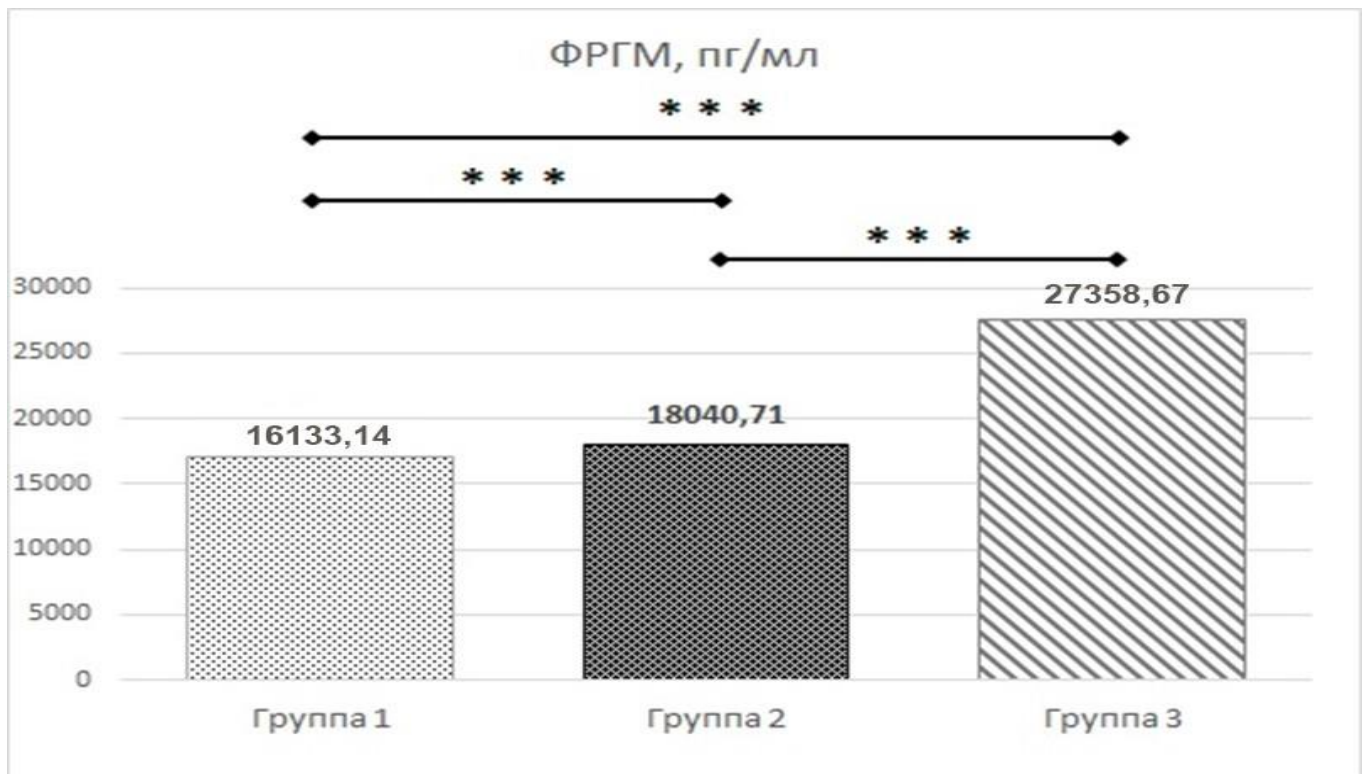


Рисунок 13 – Содержание нейротрофина ФРГМ в плазме крови пациентов исследуемых групп, *** - различия между группами статистически значимы при $p \leq 0,005$

Анализ данных по уровню содержания ГНТФ в плазме крови пациентов исследуемых групп выявил, увеличение концентрации данного нейротрофина в основной группе и в группе сравнения ($p < 0,005$) (Рисунок 14).

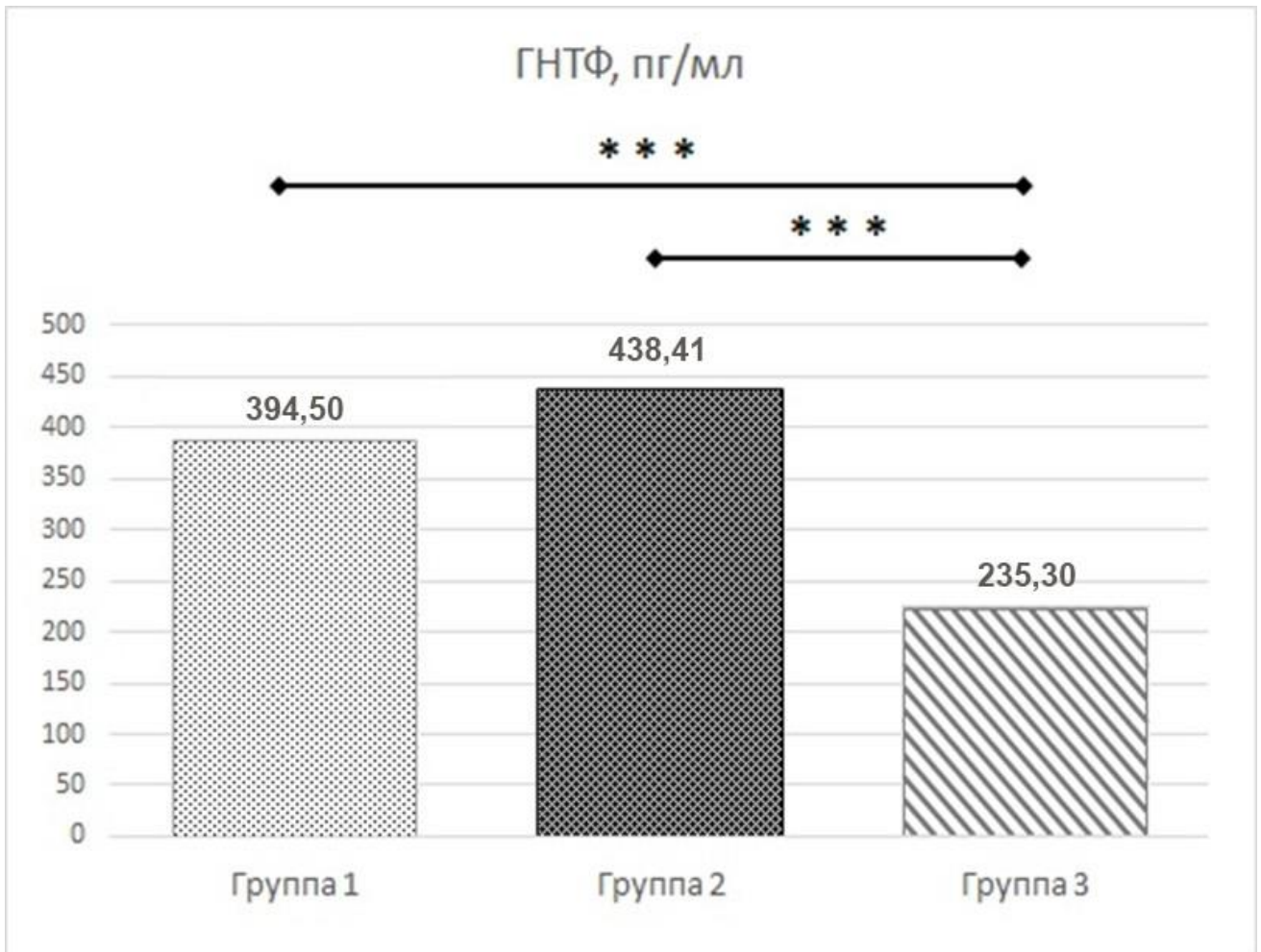


Рисунок 14 – Содержание нейротрофина ГНТФ в плазме крови пациентов исследуемых групп, *** - различия между группами статистически значимы при $p \leq 0,005$

Таким образом, можно констатировать, что в крови пациентов с наследственными экстрапирамидными заболеваниями наблюдается дисбаланс содержания в белка ФНО- α , интерлекинов ИЛ-1, ИЛ-6 и белков апоптоза, которых достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,005$). Отмечается повышение концентрации нейротрофина ГНТФ и снижение концентрации нейротрофина ФРГМ, который также имеет наиболее низкие показатели у пациентов с наследственной формой поражения экстрапирамидной системы ($p < 0,005$).

Клиническое наблюдение

Пациент К. 01.10. 1945 г.р. (78).

История болезни №19336 (2019 г.)

Диагноз: болезнь Паркинсона, дрожательно-ригидная форма, III стадия по Хен и Яр.

Жалобы: тремор в руках, затруднение и шаткость при ходьбе, замедленность движений, затруднение инициации первого шага, частые падения при ходьбе, снижение памяти, общая слабость.

Анамнез заболевания: больным себя считает около 22 лет, когда впервые появилась дрожь в правой руке, тремор в правой кисти по типу «скатывания пилюль». Обратился за помощью к неврологу, был выставлен диагноз: болезнь Паркинсона, дрожательная форма I стадия по Хен и Яр, назначена терапия. Постепенно тремор стал увеличиваться, появилось дрожание в левой руке. Постепенно появилась шаркающая походка, началась постуральная неустойчивость, затруднение инициации первого шага, больной без посторонней помощи не мог перевернуться в постели, самостоятельно перестал вставать со стула или кровати. Появилась общая слабость, артериальное давление, часто ниже 90/60 мм. рт. ст. Пациент стал отмечать нарушение памяти на ближайшие события, часто забывал принимать необходимые препараты, появилось дрожание в голосе, речь стала невыразительна, со временем стал малообщительным и безинициативным. Однократно отмечен эпизод зрительных галлюцинаций: увидел в комнате давно умершего родственника.

Анамнез жизни: родился доношенным в срок, 2 ребенком в семье. Рос и развивался в соответствии возрасту. Образование высшее, до 60 лет работал инженером на заводе. Около 20 лет страдает гипертонической болезнью. Других хронически заболеваний не имеет. Вредные привычки отрицает, аллергии не наблюдалось. Профессиональных вредностей не было.

Неврологический статус: в сознании, контакту доступен, но вопросы отвечает правильно, но не сразу. Ориентирован в пространстве, времени и

собственной личности. Со стороны черепномозговой иннервации: гипосмия; зрение снижено; глазные щели D=S, зрачки D=S, округлой формы. Фотореакции (прямая и содружественная) сохранены D=S. Движения глаз в полном объеме. Отмечается горизонтальный мелкоамплистый нистагм при взгляде в обе стороны. Конвергенция отсутствует. Чувствительность на лице сохранена, пальпация выхода точек тройничного нерва безболезненна. Жевание сохранено. Лицо без грубой асимметрии. Отмечается гипомимия, тремор подбородка. Дизартрия, дисфония, элементы дисфагии. Рефлексы орального автоматизма: ладонно-подбородочный рефлекс Маринеску-Радовича, хоботковый, назолабиальный.

Двигательная сфера. Отмечается олигобрадикинезия. Силовых парезов нет. Глубокие рефлексы с рук и ног D=S, оживлены. Отмечается в покое тремор в руках по типу «скатывания пилюль». Тонус в руках D=S, повышен по экстрапирамидному (пластическому) типу, феномен «зубчатого колеса». Чувствительных расстройств не предъявляет. Координаторные пробы: выполняет не уверенно. В позе Ромберга неустойчив, падает в стороны. При ходьбе отмечаются затруднения инициации первого шага, шаркающая походка, пропульсии. Физиологические отправления: склонность к запорам. Менингеальных знаков нет.

Оценка когнитивных функций: MMSE – 21 балл, госпитальная шкала тревоги и депрессии (тревога – 10 баллов, депрессия – 4 балла) (Приложение А, Приложение Б), модифицированная шкала Рэнкин – 3 балла (Приложение В), индекс Ривермидт – 9 баллов (Приложение Г).

МРТ-исследование головного мозга – полиочаговые изменения белого вещества сосудистого генеза. Нарушение структуры черной субстанции среднего мозга. Наружная заместительная гидроцефалия.

Данные лабораторного исследования сыворотки крови пациента К. представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Показатели ФРГМ, ГНТФ, ФНО- α , ВС12, р53 в сыворотке крови пациента К

| Пациент | ФРГМ пг/мг | ГНТФ пг/мг | ФНО- α пг/мг | ИЛ-1 пг/мг | ИЛ-6 пг/мг | ВС12 нг/мл | р53 Е/мл |
|------------|---------------|---------------|------------------------|---------------|---------------|---------------|-------------|
| Пациент К. | 14221,0 | 420,31 | 94,42 | 19,40 | 29,3 | 132,5 | 68,0 |

Офтальмологический осмотр представлен в таблице 12.

Таблица 12 – Данные офтальмологического обследования пациента К

| Показатель | Правый глаз | Левый глаз |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Наружный осмотр: веки, слезные органы, конъюктива, роговица | норма | норма |
| Внутренний осмотр: передняя камера, радужка, зрачок, хрусталик, стекловидное тело | норма | норма |
| Диск зрительного нерва | бледно-розовый, средних размеров, округлый, с четкими контурами, Э/Д - 3/10 | бледно-розовый, средних размеров, округлый, с четкими контурами, Э/Д - 3/10 |
| Макулярная область | без видимой патологии | без видимой патологии |
| Зона сосудистых аркад | сетчатка без видимой патологии, сосуды извиты, соотношение а:в одинаковое | сетчатка без видимой патологии, сосуды извиты, соотношение а:в одинаковое |
| Оптическая когерентная томография | | |
| ТСМЗ | 256,2 нм | 256,3 нм |
| ОТСГК | 88,5 нм | 88,3 нм |
| ТСНВС | 97,5 нм | 97,3 нм |

Anamnesis morbi: в анамнезе миопия с 13 лет, пользуется очками для дали OU sph -2,5.

Status oculorum vis OD 0,2 с коррекцией sph -2,75 cyl -1,25 ax 180 = 1.0 ВГД

22 (пневмо), пахиметрия 519.

Status oculorum vis OS 0,1 с коррекцией sph -3,25 = 1.0 ВГД 20 (пневмо), пахиметрия 523.

Поля зрения обоих глаз ориентировочным методом по Дондерсу не изменены.

Оптическая когерентная томография макулярной области.

OD: макулярный рельеф сохранен, толщина сетчатки в норме, гистологический профиль без патологии, макулярный объем 7,49 мм³.

OS: макулярный рельеф сохранен, толщина сетчатки в норме, гистологический профиль без патологии, макулярный объем 7,44 мм³.

Оптическая когерентная томография области диска зрительного нерва.

OD: диск зрительного нерва средних размеров, наклон плоскости диска зрительного нерва к плоскости сетчатки умеренный, экскавация в пределах нормы. Отношение площади экскавации к площади диска горизонтальная Э/Д=0,20, вертикальная Э/Д=0,16. Площадь и объем нейроретинального пояска в пределах нормы. Толщина слоя нервных волокон снижена в носовом квадранте.

OS: диск зрительного нерва средних размеров, наклон плоскости диска зрительного нерва к плоскости сетчатки умеренный, экскавация в пределах нормы. Отношение площади экскавации к площади диска 0,19 горизонтальная Э/Д = 0,43, вертикальная Э/Д = 0,42. Площадь и объем нейроретинального пояска в пределах нормы. Толщина слоя нервных волокон снижена в носовом и верхнем квадрантах (Рисунок 15).

Клинический диагноз: начальная возрастная катаракта, гипертоническая ангиопатия сетчатки, деструкция стекловидного тела, пресбиопия, миопия средней степени OU.

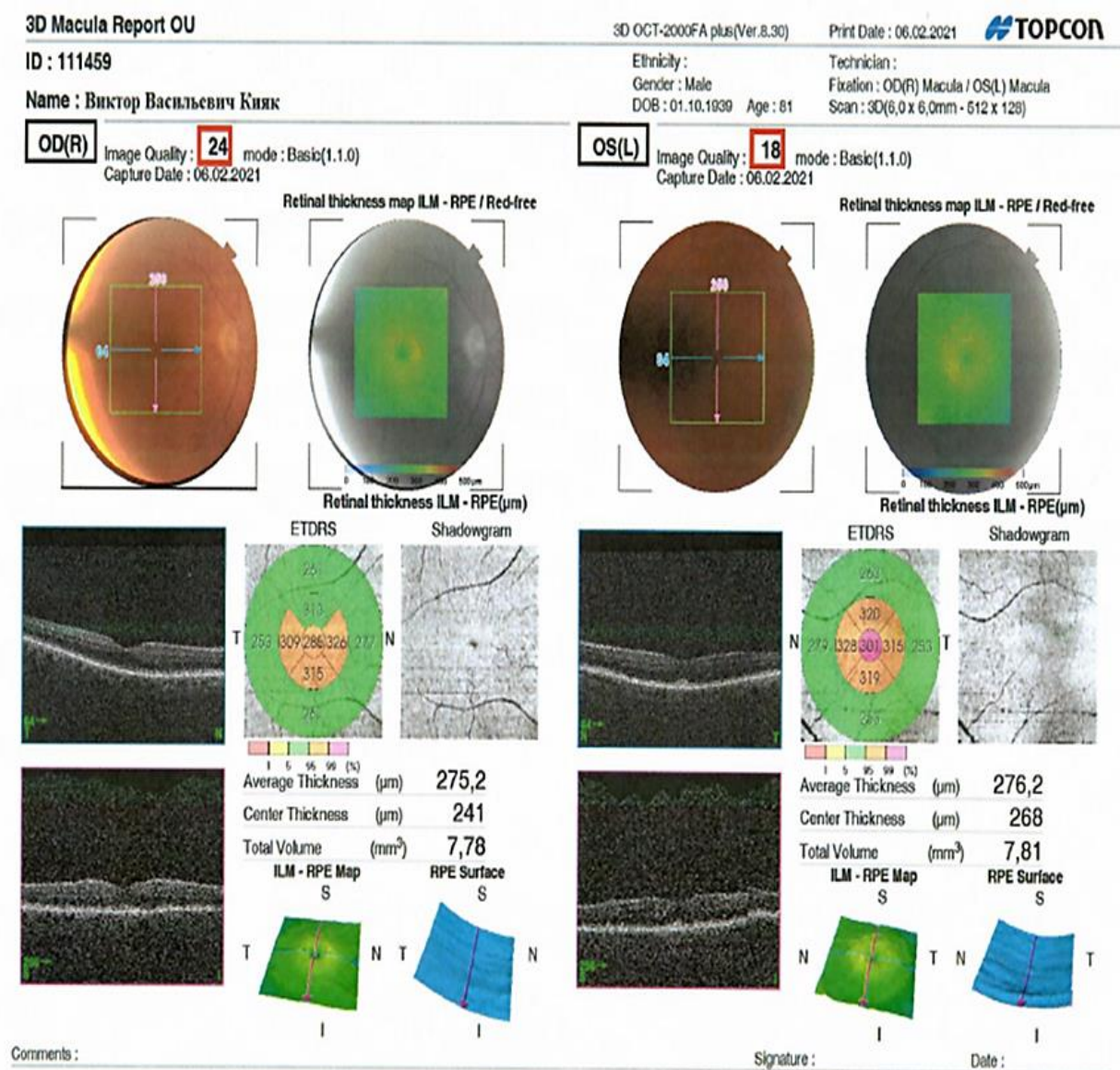


Рисунок 15 – Результаты оптической когерентной томографии пациента К

При проведении сравнительного анализа полученных данных методом когерентной оптической томографии отмечено, что показатель ОТСГК (мкм) у пациентов исследуемых групп имеет достоверные различия с контрольной группой, а показатели ТНВС и ТСМЗ у больных наследственными экстрапирамидными заболеваниями не имеют достоверных различий в сравнение с группой контроля (Рисунок 16, Рисунок 17, Рисунок 18).

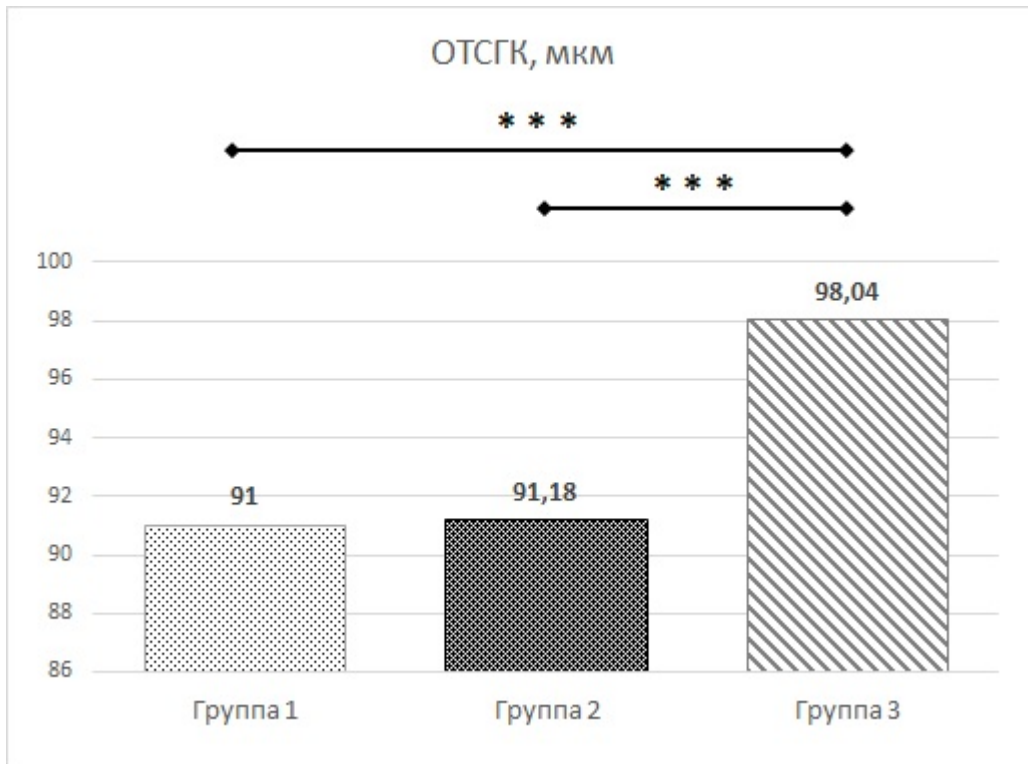


Рисунок 16 – Результаты оптической когерентной томографии показатель OTSGK (мкм) у пациентов исследуемых групп

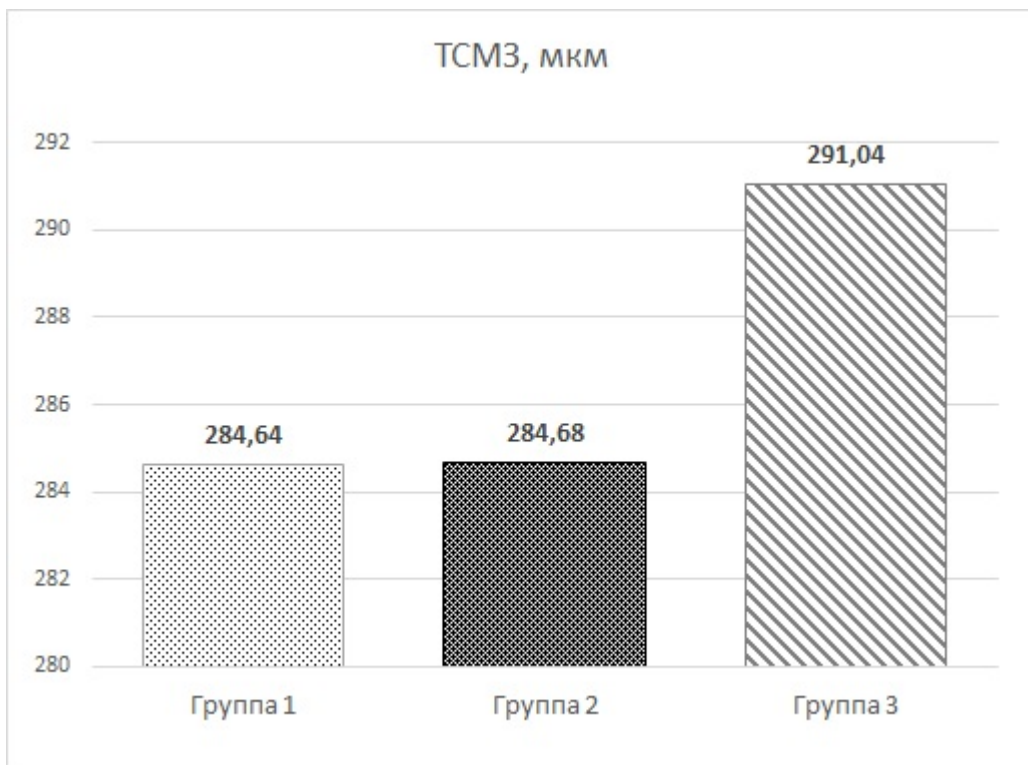


Рисунок 17 – Результаты оптической когерентной томографии показатель TSM3 (мкм) у пациентов исследуемых групп

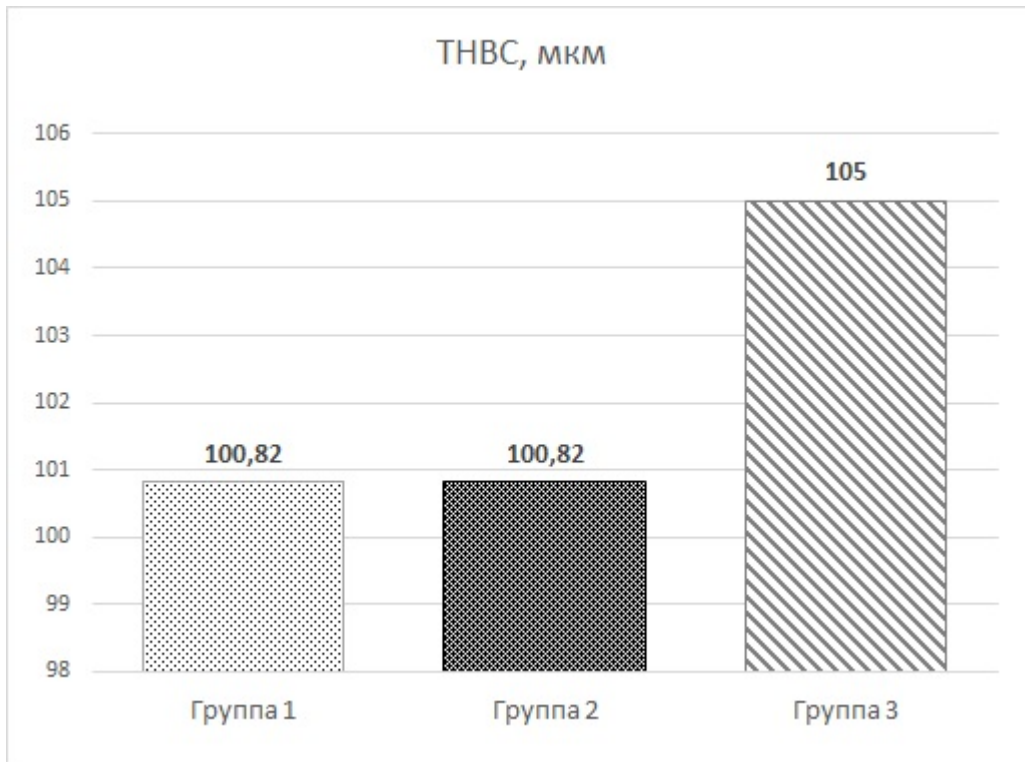


Рисунок 18 – Результаты оптической когерентной томографии показатель ТНВС (мкм) у пациентов исследуемых групп

Однако была выявлена тенденция к снижению определяемых показателей у пациентов основной группы пожилого возраста.

Вследствие этого был проведен корреляционный анализ (ранговая корреляция Спирмена) рассчитанный для пары показателей коэффициент ранговой корреляции Спирмена указан на графике между показателями ОКТ и возрастом пациентов 1 группы, так как среди пациентов данной группы 12 больных были пациенты старше 60 лет. Была выявлена сильная отрицательная связь между данными ОКТ и возрастом пациентов 1 группы (Рисунок 19, Рисунок 20, Рисунок 21).

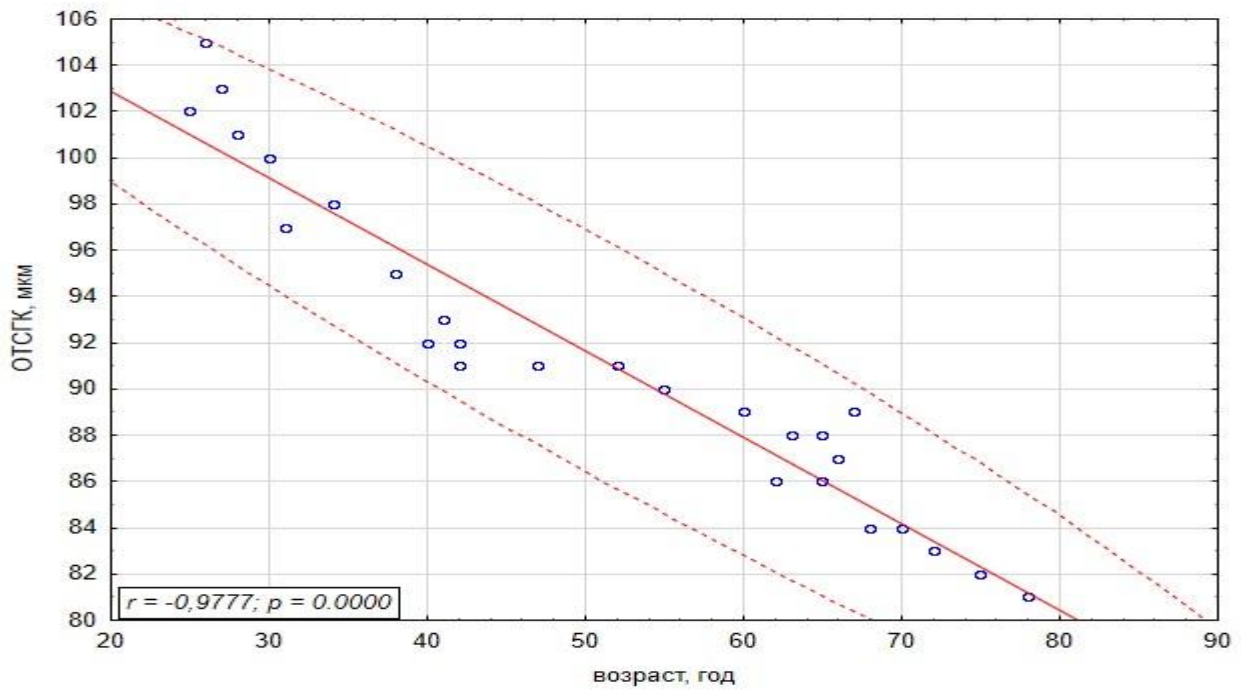


Рисунок 19 – Графическая оценка связи между возрастом пациентов в 1 группе и значением ОТСГК (мкм) по данным ОКТ

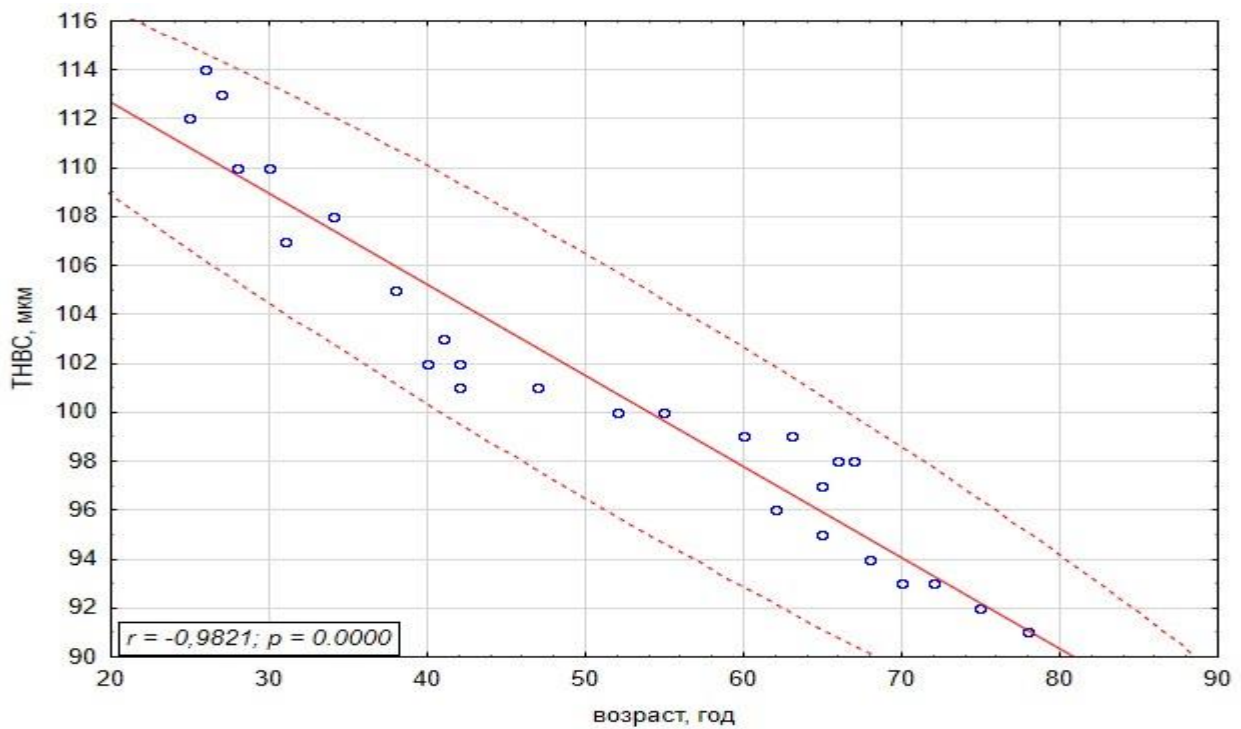


Рисунок 20 – Графическая оценка связи между возрастом пациентов в 1 группе и значением ТНВС (мкм) по данным ОКТ

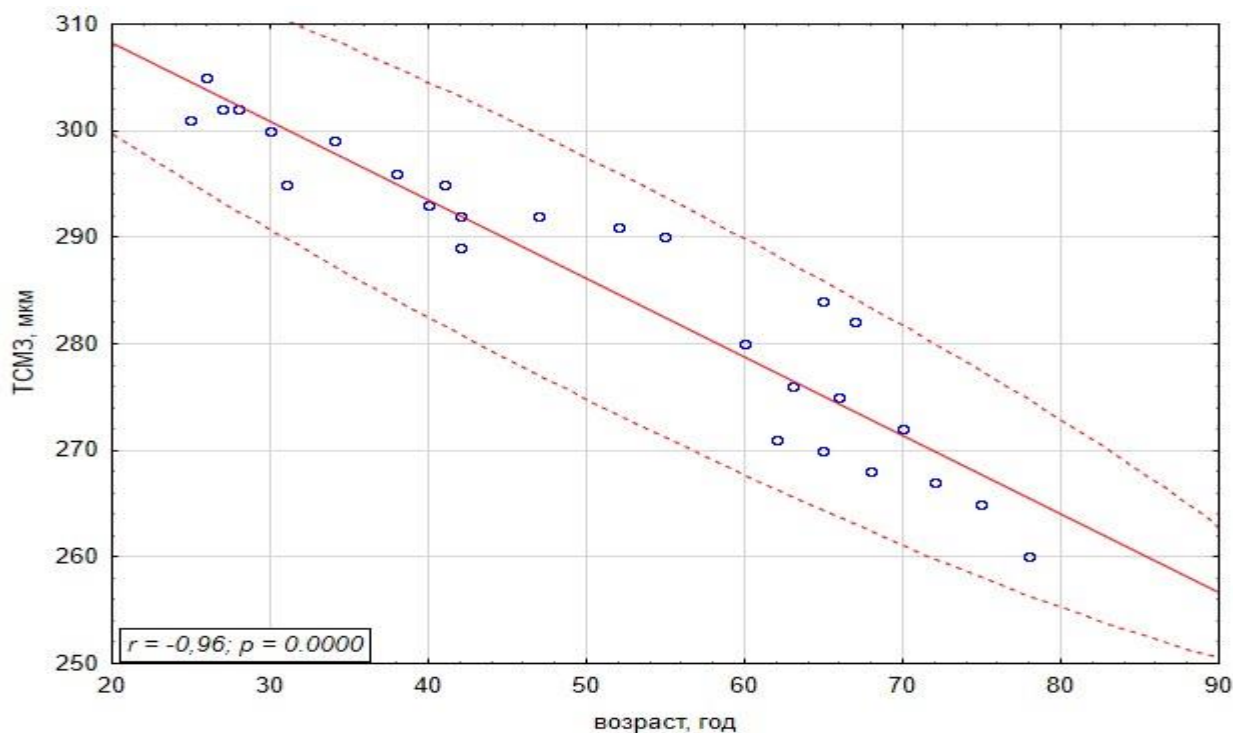


Рисунок 21 – Графическая оценка связи между возрастом пациентов в 1 группе и значением ТСМЗ (мкм) по данным ОКТ

Сопоставление данных клинико-неврологического, лабораторного исследования и результатов оптической когерентной томографии у больных наследственными экстрапирамидными заболеваниями выявил сильную корреляционную связь между концентрациями ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α и концентрацией ГНТФ, был проведен корреляционный анализ (ранговая корреляция Спирмена) рассчитанный для пары показателей коэффициент ранговой корреляции Спирмена указан на графике между показателями (Рисунок 22, Рисунок 23, Рисунок 24).

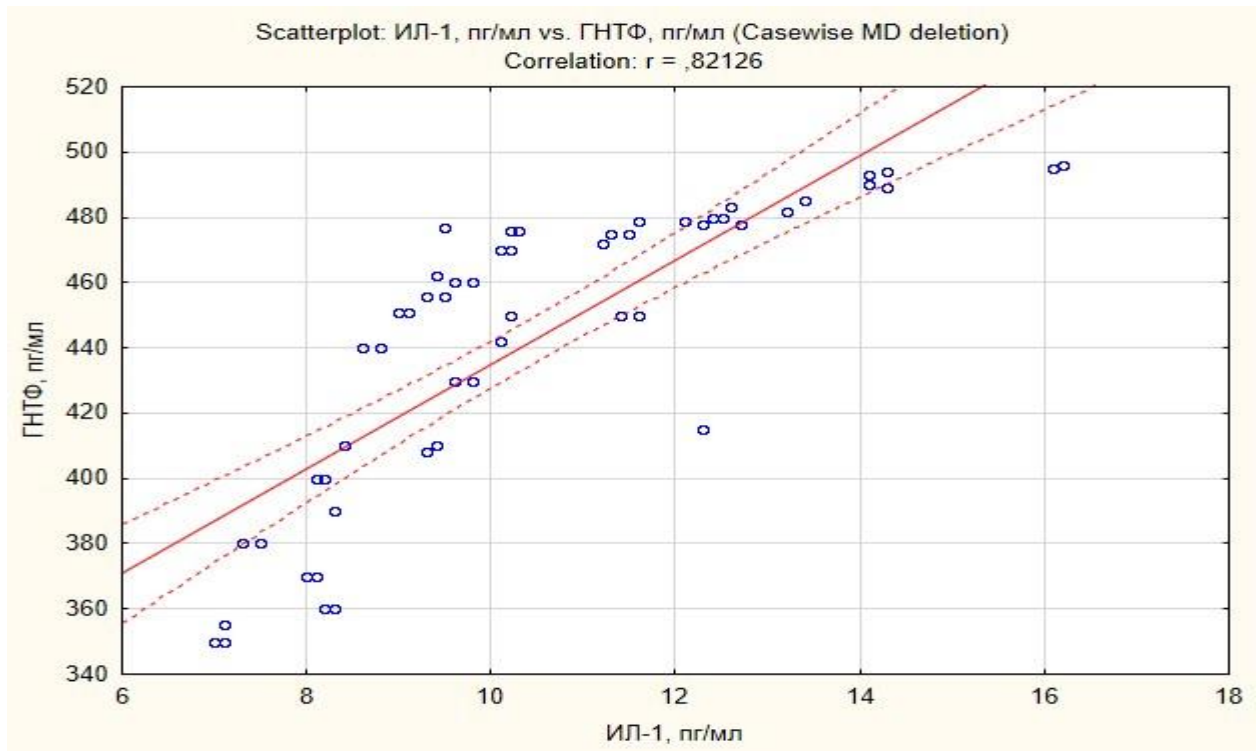


Рисунок 22 – Графическая оценка связи между концентрацией ИЛ-1 и ГНТФ у пациентов 1-ой группы

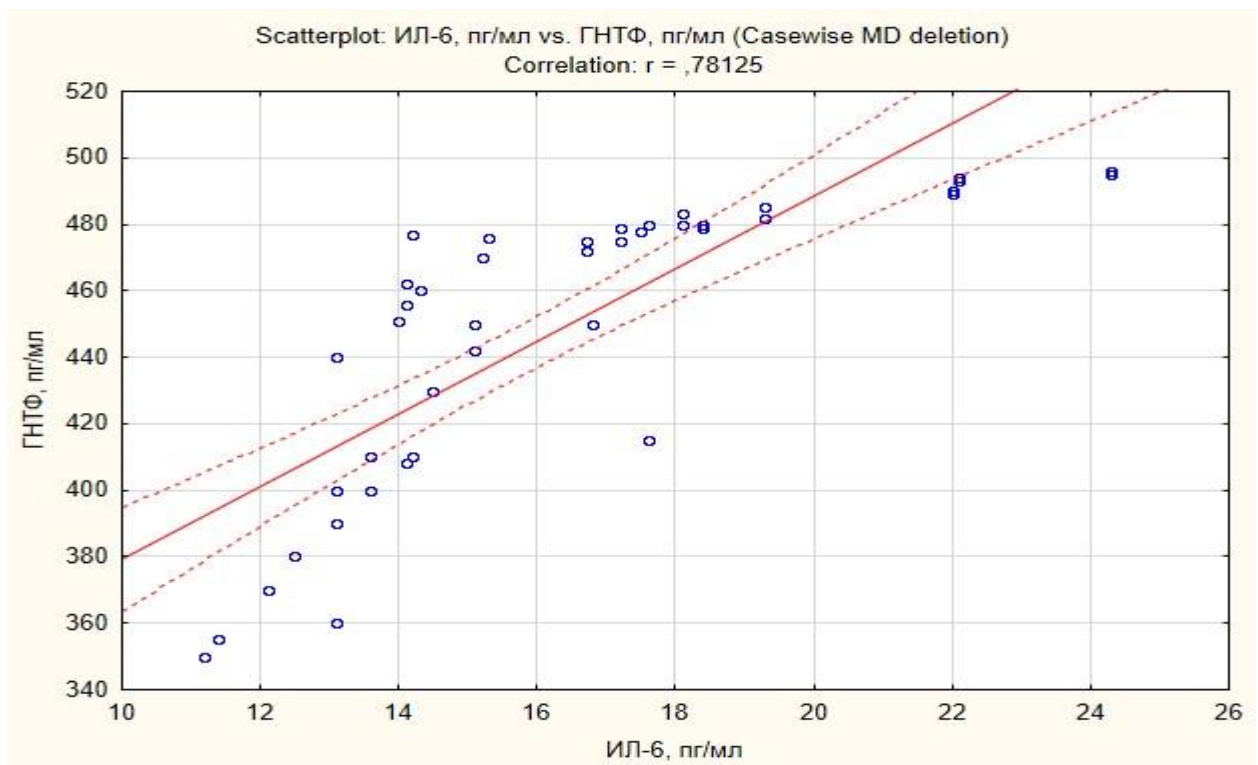


Рисунок 23 – Графическая оценка связи между концентрацией ИЛ-6 и ГНТФ у пациентов 1-ой группы

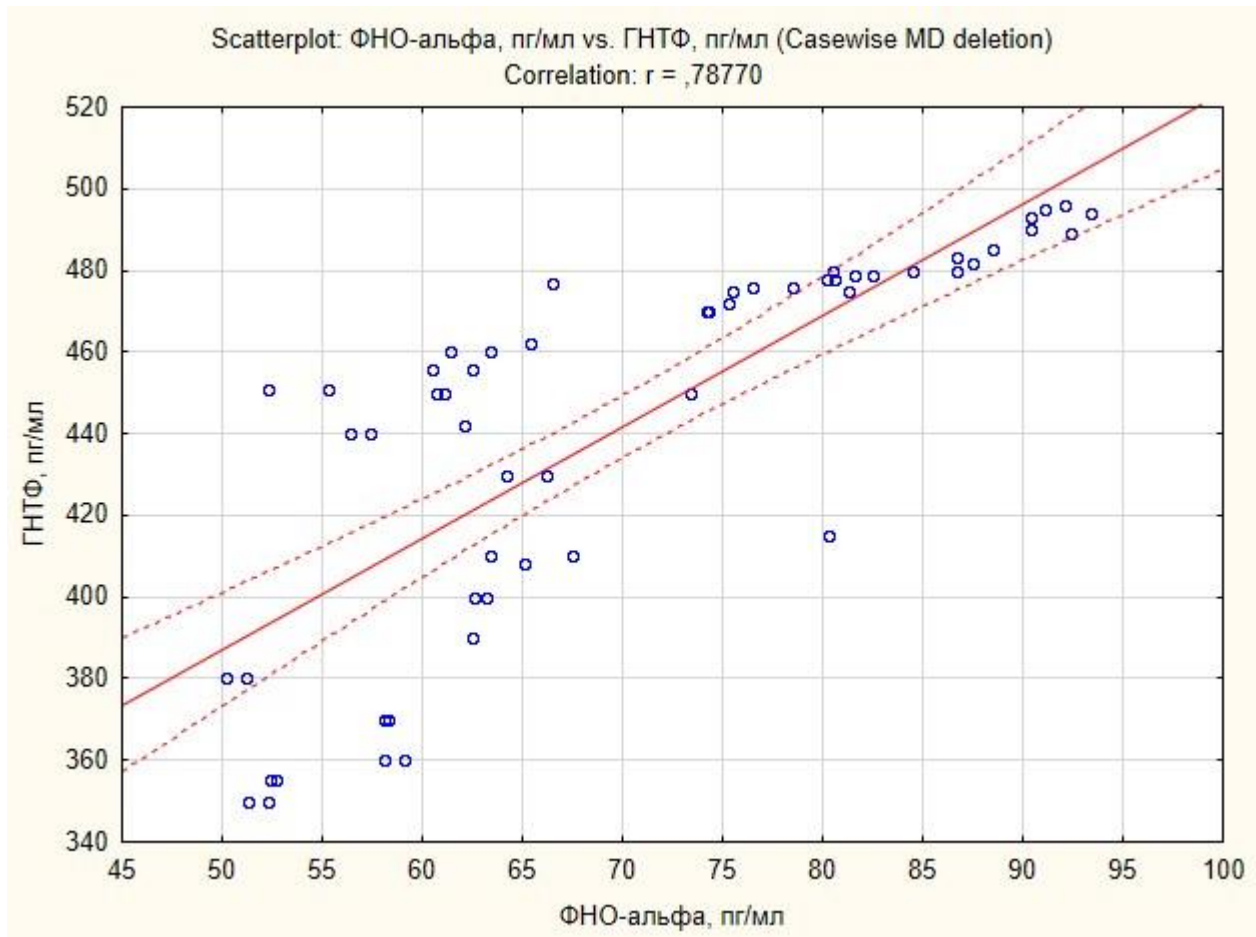


Рисунок 24 – Графическая оценка связи между концентрацией ФНО-альфа и ГНТФ у пациентов 1-ой группы

На рисунке 24 приводим диаграмму рассеяния, отражающую корреляцию показателей ФНО-альфа и ГНТФ в основной группе. Из графика видно, что между переменными присутствует сильная корреляция ($r=0,78770$ при $p \leq 0,005$), то есть у пациентов НЭПЗ на высоких концентраций в крови ФНО-альфа будем ожидать высокий уровень ГНТФ. Этот результат подтверждает нашу гипотезу о взаимосвязи между ФНО-альфа и ГНТФ у пациентов НЭПЗ. Высокие концентрации ГНТФ указывают на активность глиальных клеток головного мозга, которые способны синтезировать цитокины, запуская и поддерживая процесс воспаления в структурах ЦНС.

Выявлена сильная отрицательная корреляционная связь между уровнем концентрации ГНТФ и показателями ОКТ (ОТСГК, ТСМЗ, ТНВС) у пациентов с наследственными экстрапирамидными заболеваниями (Рисунок 25, Рисунок 26,

Рисунок 27).

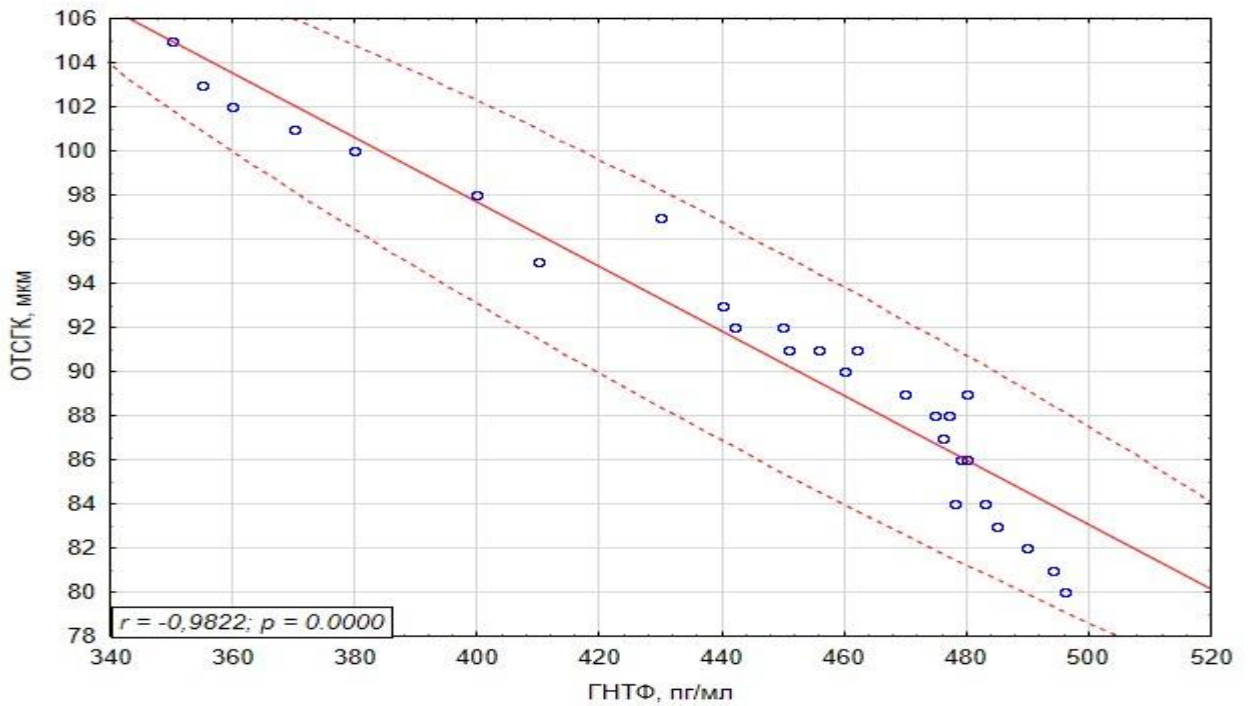


Рисунок 25 – Графическая оценка связи между концентрацией ГНТФ и показателем ОТСГК (мкм) у пациентов 1-ой группы

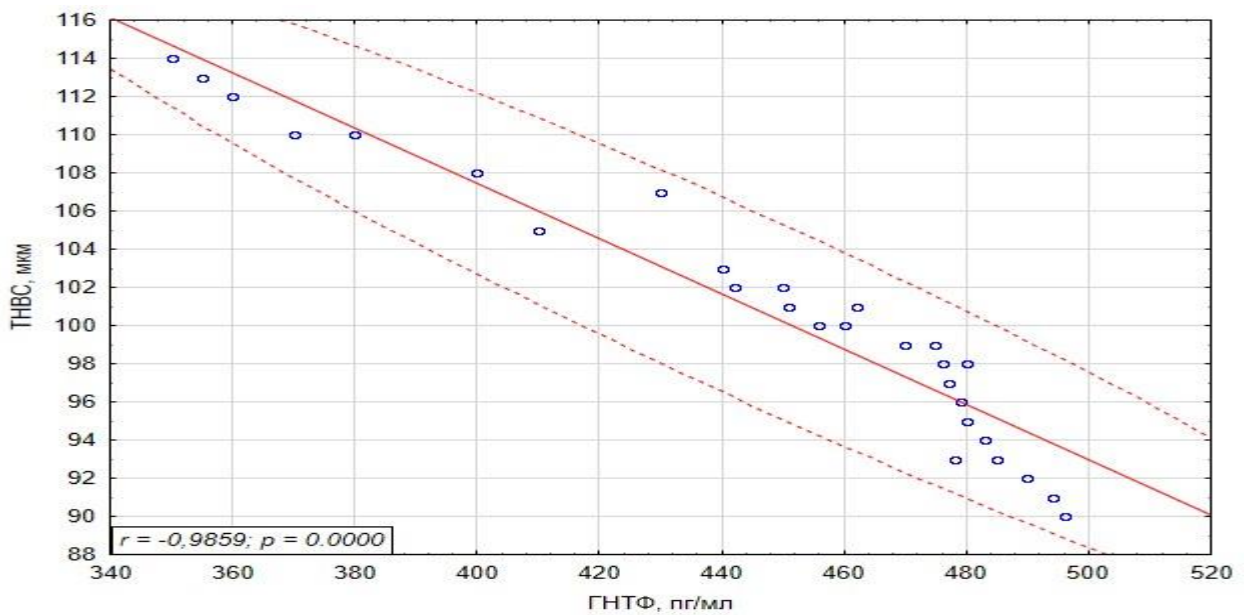


Рисунок 26 – Графическая оценка связи между концентрацией ГНТФ и показателем TNBS (мкм) у пациентов 1-ой группы

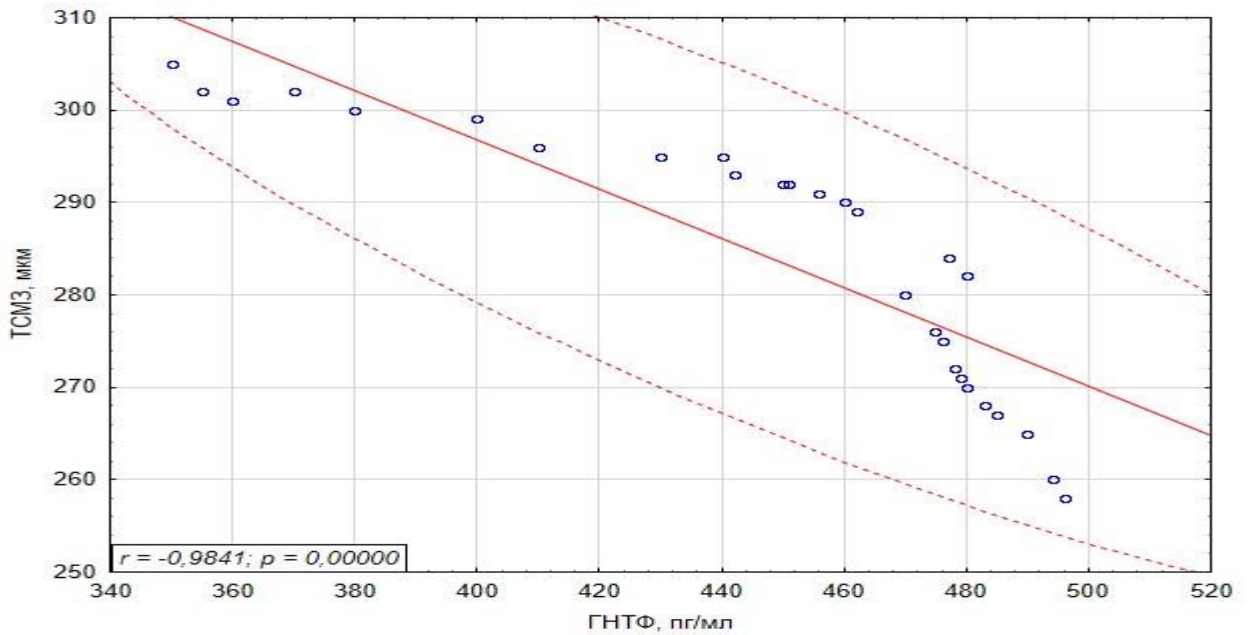


Рисунок 27 – Графическая оценка связи между концентрацией ГНТФ и показателем ТСМЗ (мкм) у пациентов 1-ой группы

У пациентов с НЭПЗ выявлена сильная корреляционная связь между уровнем концентрации ФРГМ и данными показателей ОКТ (ОТСГК, ТНВС) (Рисунок 28, Рисунок 29).

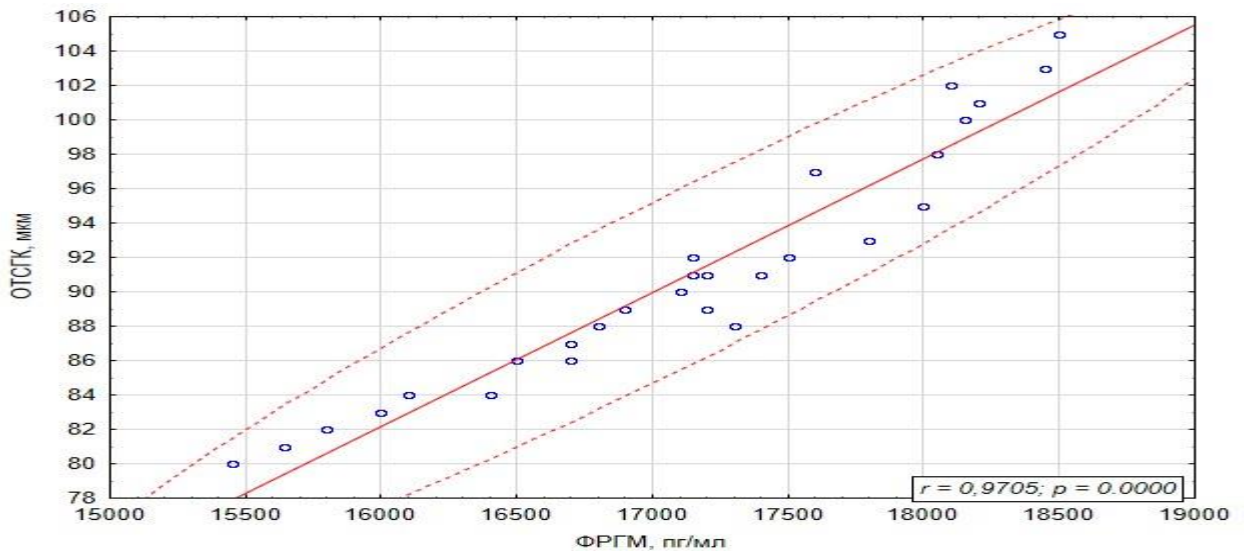


Рисунок 28 – Графическая оценка связи между концентрацией ФРГМ и показателем ОТСГК (мкм) у пациентов 1-ой группы при проведении ОКТ

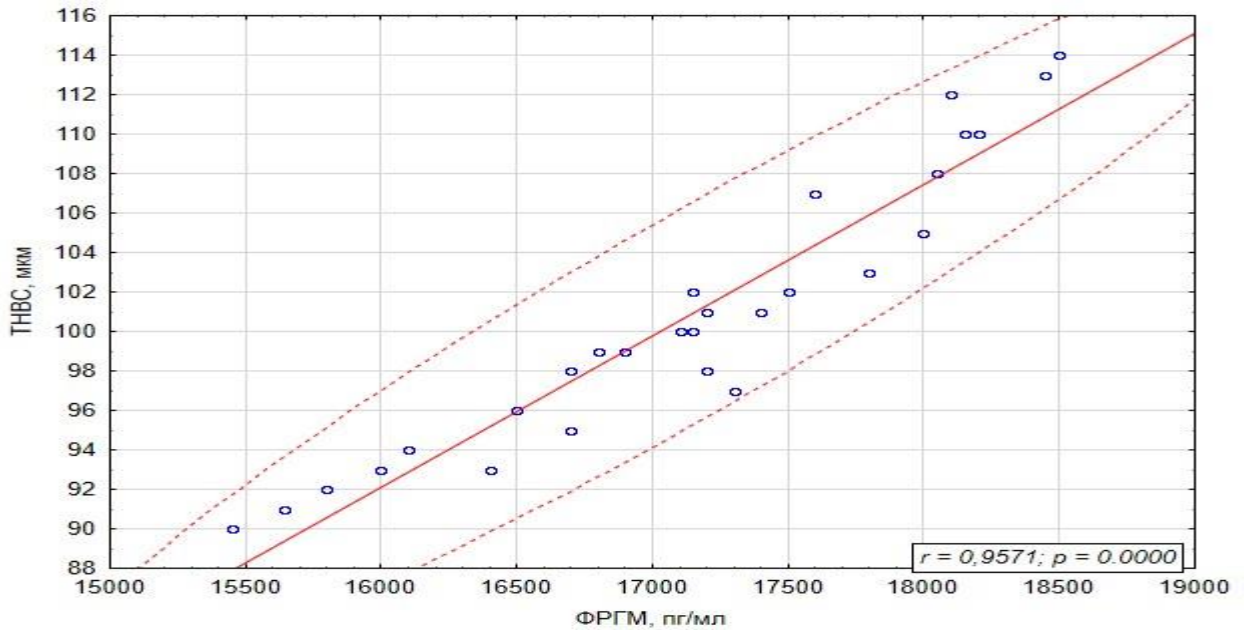


Рисунок 29 – Графическая оценка связи между концентрацией ФРГМ и показателем ТНВС (мкм) у пациентов 1-ой группы при проведении ОКТ

На рисунке 30 представлена диаграмма рассеяния, отражающая корреляцию показателей ФРГМ и ГНТФ. Из графика видно, что между переменными присутствует сильная отрицательная корреляция ($r = -0,8248$ при $p \leq 0,005$), то есть при низких значениях ФРГМ будем ожидать высокий уровень ГНТФ. Верно и обратное: к пациентов с низкими значениями ГНТФ будет наблюдаться высокий ФРГМ. Этот результат подтверждает нашу гипотезу о роли ФРГМ, который должен противодействовать процессу воспаления в структурах ЦНС, но при его низких концентрациях происходит активация глиальных клеток, которые способны синтезировать цитокины.

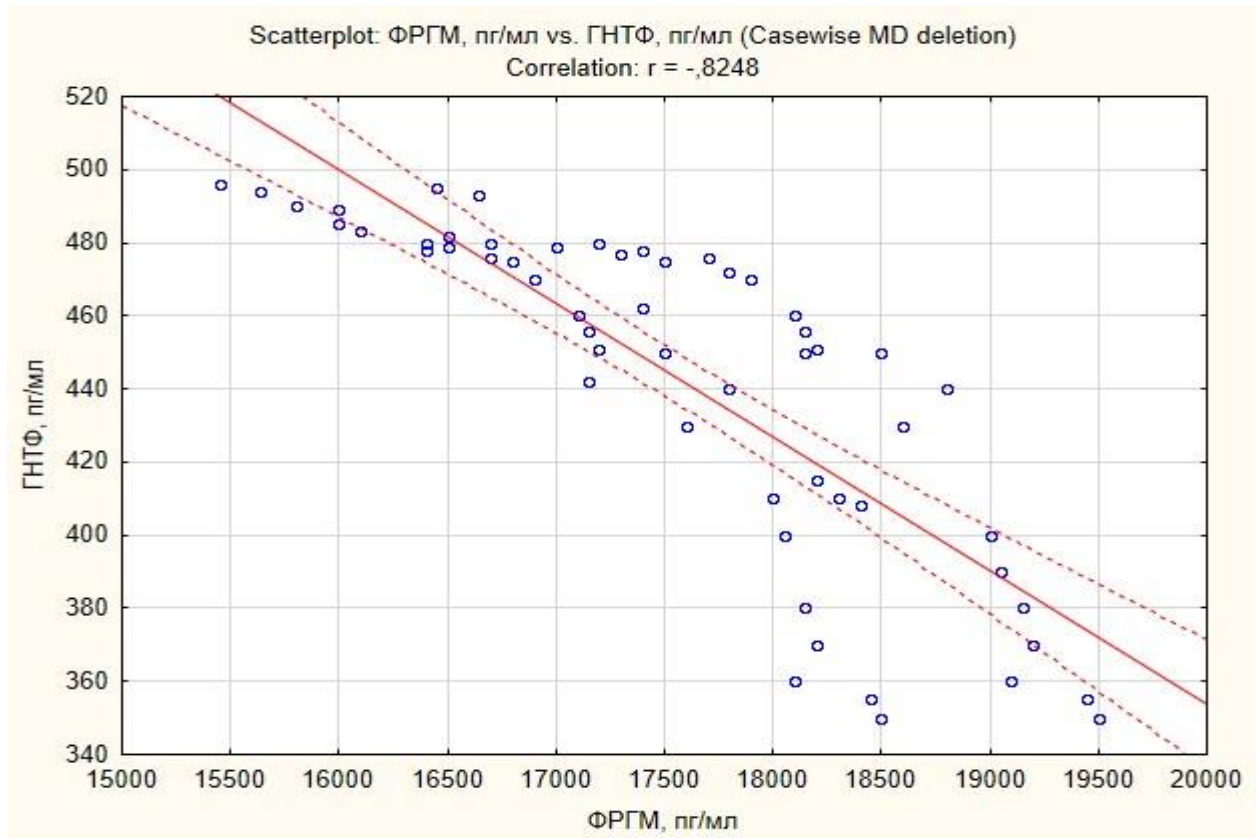


Рисунок 30 – Графическая оценка связи между концентрацией ФРГМ и концентрацией ГНТФ у пациентов 1-ой группы

Учитывая, что корреляционный анализ между показателями ОКТ и возрастом пациентов 1 группы выявил сильную отрицательную связь, был проведен корреляционный анализ между факторами ГНТФ и ФРГМ с возрастом пациентов 1 группы (Рисунок 31, Рисунок 32).

На рисунке 31 представляем диаграмму рассеяния, отражающую корреляцию показателей возраста пациентов в основной группе и ГНТФ. Из графика видно, что между переменными присутствует сильная корреляция ($r=0,80326$ при $p \leq 0,005$), то есть у пациентов пожилого возраста мы будем ожидать высокий уровень ГНТФ. Этот результат подтверждает нашу гипотезу о роли ГНТФ, который имеет тенденцию к увеличению концентрации у пациентов НЭПЗ при длительном течении болезни и на фоне старения организма. Высокие концентрации ГНТФ указывают на активность глиальных клеток головного мозга, которые способны синтезировать цитокины, запуская и поддерживая процесс воспаления в структурах ЦНС.

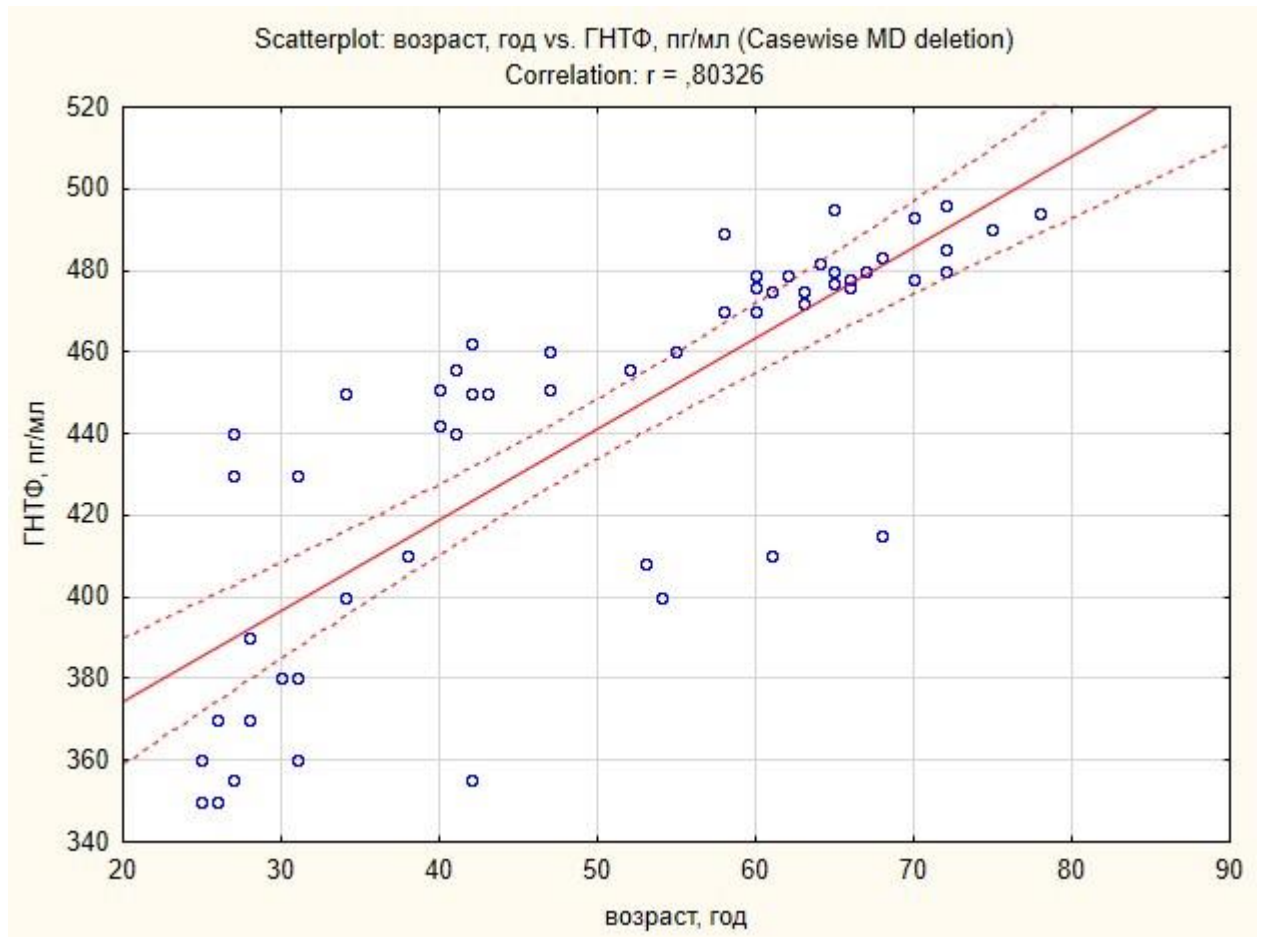


Рисунок 31 – Графическая оценка связи между концентрацией ГНТФ и возрастом пациентов 1-ой группы

На рисунке 32 представлена диаграмма рассеяния, отражающая корреляцию показателей возраста пациентов в основной группе и ФРГМ. Из графика видно, что между переменными присутствует отрицательная корреляция ($r = -0,7851$ при $p \leq 0,005$), то есть у пациентов пожилого возраста мы будем ожидать низкий уровень ФРГМ. Этот результат подтверждает нашу гипотезу о роли ФРГМ, который имеет тенденцию к снижению концентрации у пациентов НЭПЗ при длительном течении болезни и на фоне старения организма. Низкие концентрации ФРГМ указывают на снижение физиологической функциональной активности нейронов головного мозга, которые не способны синтезировать ФРГМ в достаточном количестве и защищать нейроны от патологических каскадов, возникающих при НЭПЗ.

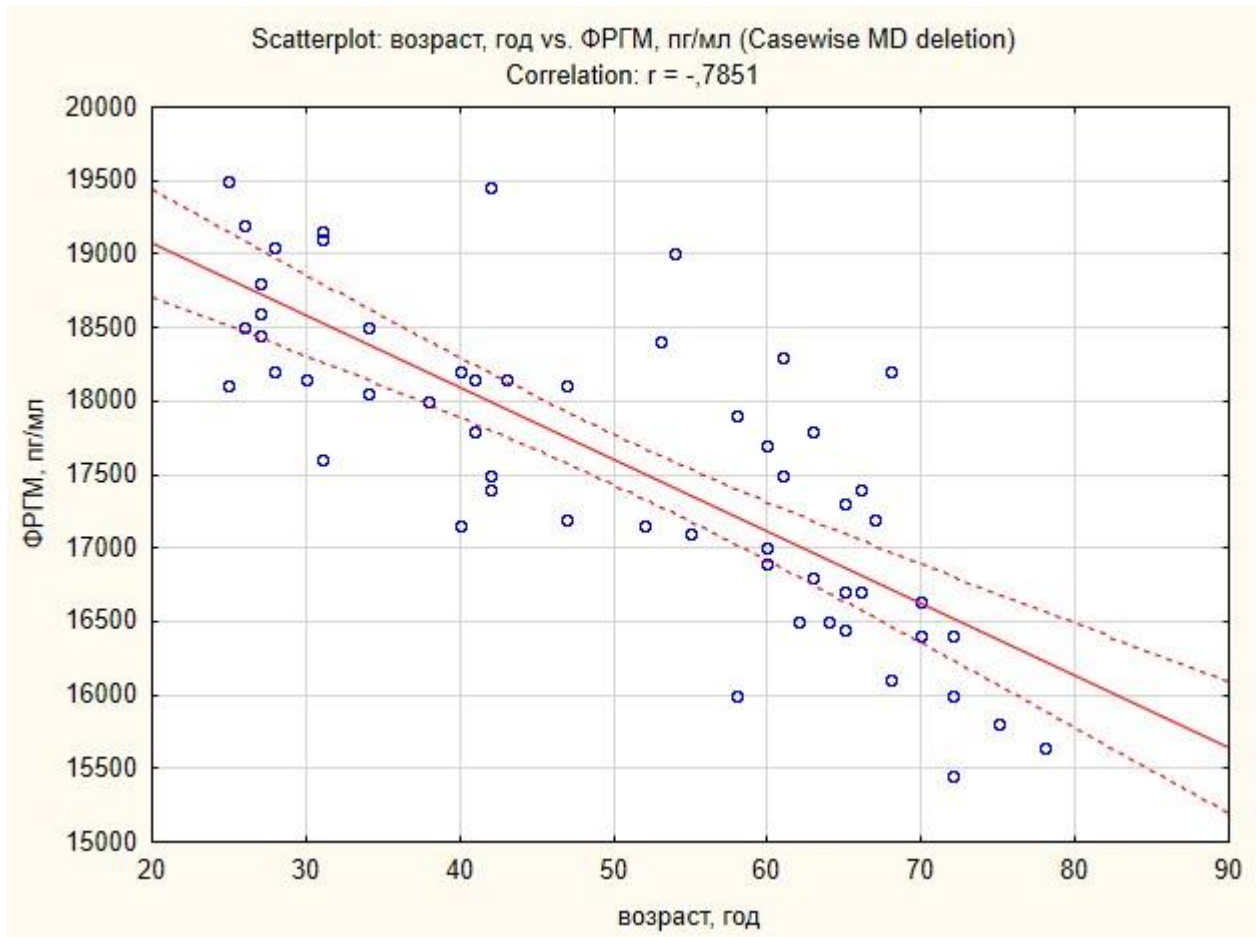


Рисунок 32 – Графическая оценка связи между концентрацией ФРГМ и возрастом пациентов 1-ой группы

Сравнительный анализ показателей белков воспаления (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6) в плазме крови у пациентов основной группы по нозологиям выявил различия по содержанию ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α ($p < 0,005$). При этом наиболее выраженные изменения со стороны сравниваемых показателей наблюдались у пациентов с диагнозом болезнь Паркинсона, наименее выраженные изменения у пациентов с диагнозом эссенциальный тремор (Рисунок 33).

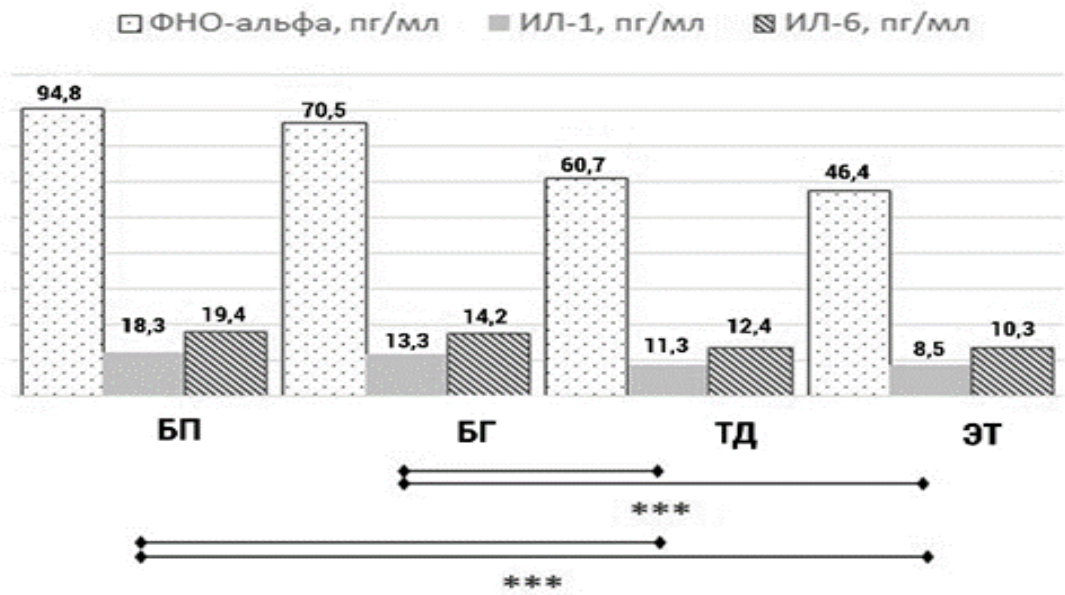


Рисунок 33 – Графическая оценка сопоставления показателей белков воспаления (ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6) в плазме крови у пациентов основной группы по нозологиям ($p < 0,005$ - ***)

Сравнительный анализ показателей белков апоптоза (p53, Bcl2) и нейротрофинов (ФРГМ, ГНТФ) в плазме крови у пациентов основной группы по нозологиям выявил различия по содержанию p53, Bcl2, ФРГМ и ГНТФ ($p < 0,005$). При этом наиболее выраженные изменения со стороны сравниваемых показателей наблюдались у пациентов с диагнозом болезнь Паркинсона, наименее выраженные изменения у пациентов с диагнозом эссенциальный тремор (Рисунок 34).

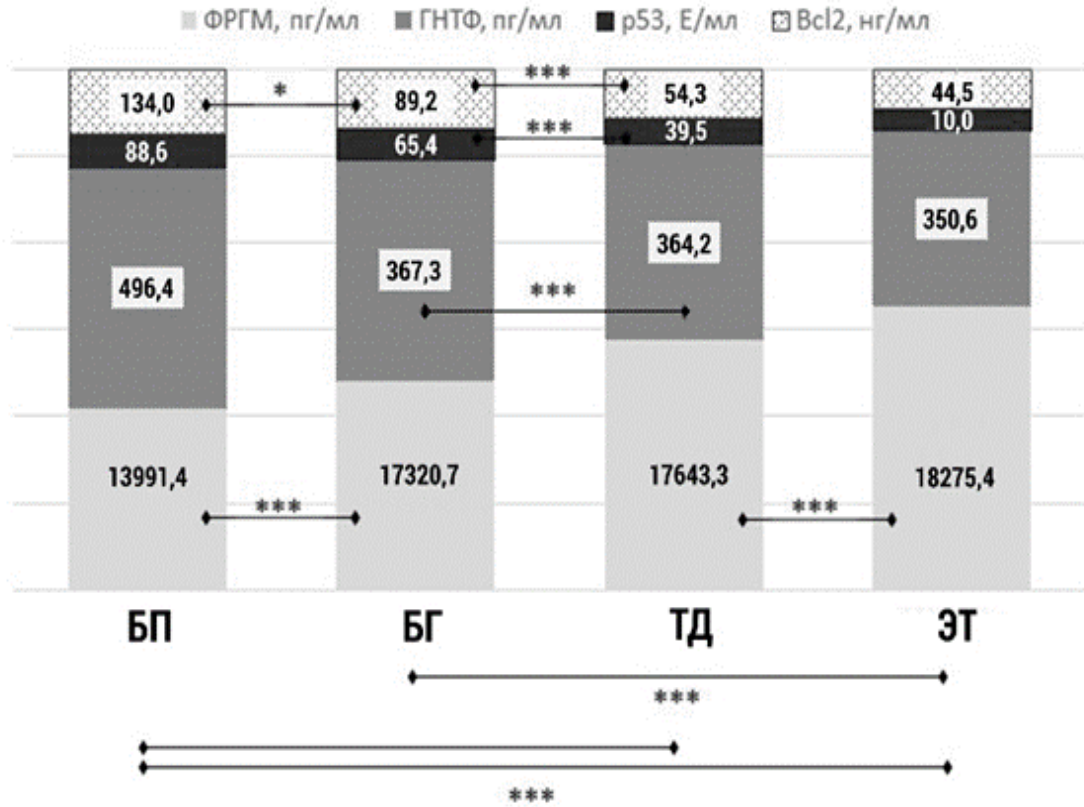


Рисунок 34 – Графическая оценка сопоставления показателей белков апоптоза (p53, Bcl2) и нейротрофинов (ФРГМ, ГНТФ) в плазме крови у пациентов основной группы по нозологиям ($p < 0,005$ - ***)

Сравнительный анализ показателей оптической когерентной томографии (ТСМЗ, ОТСГК, ТНВС) у пациентов основной группы по нозологиям выявил различия по значениям показателя ОТСГК ($p < 0,005$). При этом наиболее выраженные изменения наблюдались у пациентов с диагнозом болезнь Паркинсона (85,93 мкм), наименее выраженные изменения у пациентов с диагнозом эссенциальный тремор (98,40 мкм) (Рисунок 35).

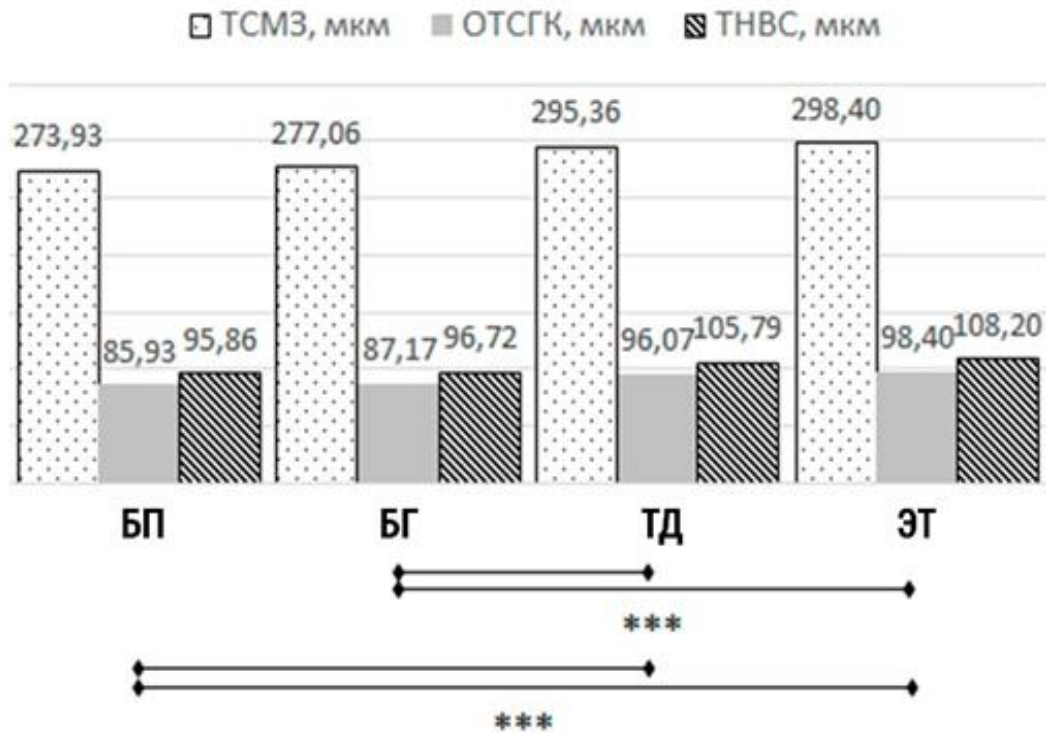


Рисунок 35 – Графическая оценка сопоставления показателей оптической когерентной томографии (ТСМЗ, ОТСГК, ТНВС) у пациентов основной группы по нозологиям ($p < 0,005$ - ***)

Анализ полученных клинико-лабораторных данных по содержанию белков, участвующих в процессе апоптоза и воспаления отражают патологические процессы в ЦНС у пациентов с наследственными экстрапирамидными заболеваниями и не являются нозоспецифичными. На рисунке 36 предлагается патогенетическая схема формирования процесса нейровоспаления у пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями (Рисунок 36).

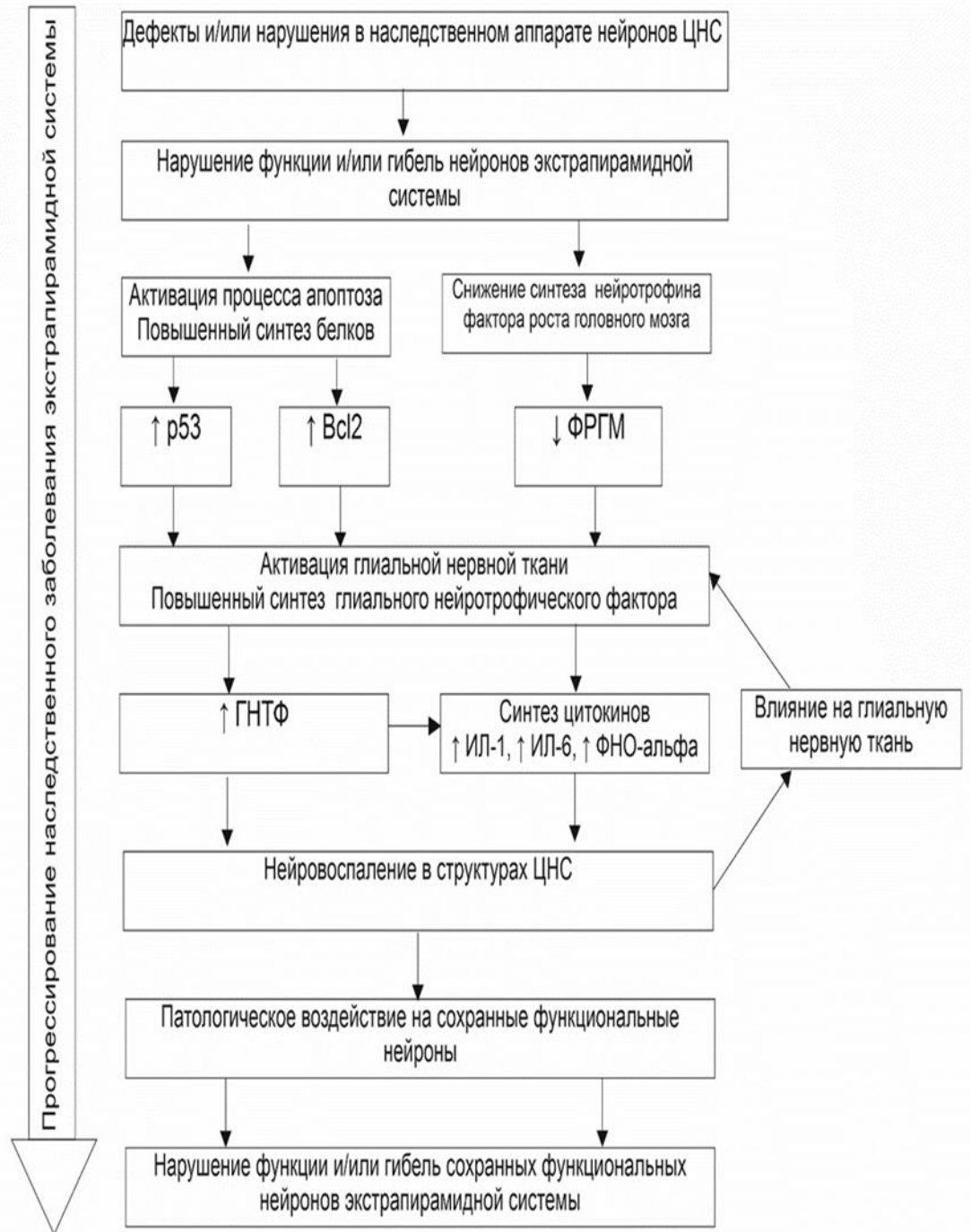


Рисунок 36 – Алгоритм формирования процесса нейровоспаления у пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями с учетом выявленных патогенетических механизмов

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время достигнут прогресс в понимании основных патогенетических факторов, вызывающих наследственные экстрапирамидные заболевания. Эти заболевания являются гетерогенными, представлены двигательными нарушениями, которые имеют прогрессирующее течение и высокую степень инвалидизации. Интересно отметить, что болезнь Гентингтона ученые рассматривают как модель для изучения нейродегенеративных заболеваний (Иллариошкин С.Н., 2016). Это позволяет и выявленные биомолекулярные патологические каскады сравнивать и обобщать с другими наследственными экстрапирамидными заболеваниями.

В результате проведенного исследования были получены и проанализированы результаты клинического, лабораторного и нейрофизиологического исследований. С одной стороны, было получено подтверждение о роли факторов нейровоспаления в развитии нейродегенеративного процесса у пациентов с болезнью Паркинсона, которое не идет в разрез с современными данными других ученых. Так у пациентов болезнью Паркинсона в спинномозговой жидкости были обнаружены воспалительные факторы (ИЛ-6, ИЛ-10), которые по мнению ученых указывали на быстрое прогрессирование болезни Паркинсона (Karpenko M.N., 2018). В тоже время данные о наличии ФНО- α и белков апоптоза (p53 и Bcl2) у пациентов с другими формами наследственных экстрапирамидных заболеваний ранее представлено не было.

У больных с НЭПЗ независимо от патогенеза запускаются механизмы, активизирующие процесс нейровоспаления в структурах головного мозга, которое проявляется в том числе повышенным синтезом ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и белков апоптоза p53 и белка Bcl2. Данное исследование выявило дизрегуляцию синтеза нейротрофинов ГНТФ и ФРГМ, которое проявляется повышением концентрации ГНТФ в плазме крови и снижением ФРГМ у пациентов с НЭПЗ. Известно, что ФНО- α может участвовать как в процессах, запускающих апоптоз, так и

препятствовать клеточной гибели. В данном случае наблюдается сочетание внутриорганых факторов, которые способствуют дальнейшей гибели нервной ткани – это гиперпродукция ФНО- α и низкий синтез ФРГМ, который в физиологических условиях и адекватных концентрациях противодействует влиянию воспалительных цитокинов. E. Dursun и соавт. (2015) отмечали снижение концентрации нейротрофина ФРГМ у пациентов с болезнью Альцгеймера и болезнью Паркинсона и указывали на взаимовлияние этого фактора с ИЛ-6 и альфа-2 макроглобулином ($\alpha 2M$).

Необходимо отметить, что выявленные изменения со стороны концентрации нейротрофинов ГНТФ и ФРГМ при таких заболеваниях как болезнь Гентингтона, эссенциальный тремор, торсионная дистония и МСА не только уточняют патологические каскады, участвующие в нейродегенеративном процессе, но и открывают возможность терапии этих заболеваний. Известно, что ГНТФ является мощным стимулятором выживания нейронов в центральной нервной системе. В тоже время у обследованных нами пациентов прогрессирование заболевания происходит на фоне повышения глиального нейротрофического фактора в плазме крови. Биологическая активность ГНТФ реализуется через рецептор с тирозинкиназной активностью Ret. Однако для его функционирования требуется ассоциация с многокомпонентным рецепторным комплексом, называемым рецептором семейства ГНТФ ($GFR\alpha$). Эти рецепторы встроены в клеточную мембрану нейронов головного мозга, в том числе активно экспрессируются на дофаниэргических нейронах. По нашему мнению, утрата нейронов экстрапирамидной системы приводит к созданию ситуации, когда синтезируемый ГНТФ не имеет рецепторной мишени и накапливается в ткани головного мозга, в большей степени активизируя глиальные клетки и поддерживая высокий уровень иммунного ответа. Не случайно ученых внимание, которых привлек ГНТФ как белок, который может излечивать БП, благодаря его воздействию на нигростриальные DA нейроны не получили положительных результатов у пациентов с БП (Gash D.M., et al., 2020). Были достигнуты

значительные результаты на моделях БП с использованием грызунов, но терапевтических преимуществ у пациентов с БП в клинических испытаниях получено не было. После введения высоких доз ГНТФ через инфузионные катетеры, улучшения в двигательной сфере пациентов не наблюдалось. Можно объяснить данный феномен наличием альфа-синуклеина в SNpc нейронах пациентов с БП (Alessandro T. et al., 2016) и тем самым отсутствие реакции на терапию с применением ГНТФ у пациентов с БП.

Повышение концентрации ГНТФ можно рассматривать как защитный механизм со стороны организма, но он не может быть реализован в полной мере из-за отсутствия жизнеспособных рецепторов-мишеней на поздней стадии нейродегенерации, снижения синтеза нейротрофрина ФРГМ и высоких показателей цитокинов.

D. Yuan и соавт. (2017) продемонстрировали *in vivo*, что экзосомы Мф после внутривенного введения пересекают гематоэнцефалический барьер и доставляют в мозг грузовой белок, который содержит нейротрофический фактор головного мозга. Доставленный экзосомой в участок мозга с процессом воспаления ФРГМ снижал активность макрофагов (Yuan D., 2017). Следовательно, эти данные можно в дальнейшем использовать и как факторы, указывающие на активность патологического процесса и как маркеры для оценки терапевтического воздействия.

Оптическая когерентная томография у больных наследственными экстрапирамидными заболеваниями выявила изменения в сетчатке глазного яблока, которые коррелируют с высокой концентрацией ФНО- α , снижением концентрации ФРГМ и длительностью заболевания, подтверждая таким образом, что данные факторы способны действовать на количество ганглионарных клеток и в дальнейшем можно использовать эти параметры для динамического наблюдения пациентов. Ученые отмечают взаимосвязь между изменениями на сетчатке, а именно снижении ее толщины и изменением толщины определенных участков коры головного мозга у пациентов БП (Литвиненко И.В., Емелин А.Ю.,

2016). Так, отмечена корреляционная взаимосвязь изменения толщины височного сектора нижнего квадранта сетчатки с толщиной верхней теменной извилины, а также ряда других показателей (толщины верхней полусферы перифовеа, верхнего квадранта перифовеа с толщиной верхней затылочной извилины, ряда участков перифовеа со средней и верхней лобными извилинами, зоной обонятельной борозды) у пациентов болезнью Паркинсона с когнитивными нарушениями и зрительными расстройствами (иллюзии, галлюцинации) (Литвиненко И.В., 2016). В проведенном нами исследовании не проводилось сравнительного анализа данных ОКТ и МРТ головного мозга. Однако среди пациентов основной группы старше 60 лет, которые имели диагноз болезнь Паркинсона и МСА наблюдались более выраженные изменения со стороны толщины сетчатки, толщины нервных волокон сетчатки и слоя ганглионарных клеток в сторону снижения показателей. С нашей точки зрения у пациентов с болезнью Паркинсона и МСА изменения на сетчатке можно рассматривать как отражение длительного нейродегенеративного процесса в структурах ЦНС на фоне возрастных изменений, отражающихся на регенеративной функции всего организм. Выявленная корреляционная связь между уровнем содержания в сыворотке крови ГНТФ, ФРГМ и показателей ОКТ у пациентов НЭПЗ старше 60 лет подтверждает роль нейротрофических факторов как в процессе регенерации нервной ткани, так и в обеспечении защитных механизмов в процессе нейродегенерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экстрапирамидные заболевания представляют собой группу гетерогенных заболеваний с поражением экстрапирамидной системы и развитием моторных (двигательных) и немоторных расстройств. Моторные нарушения характерны для всей группы заболеваний при поражении экстрапирамидной системы и на ранних этапах могут быть выражены одним симптомом, например тремором, что затрудняет дифференциальную диагностику конкретной нозологической формы. Наследственные экстрапирамидные заболевания характеризуются наличием мутации в генетическом аппарате, приводящей к нарушению функционирования экстрапирамидной системы и в зависимости от степени мутации гена могут манифестировать в любом возрасте. Распространенность заболеваний, относящихся к группе наследственных экстрапирамидных, составляет в среднем менее 10 человек на 100000 населения, поэтому их можно отнести к редким заболеваниям. На данный момент патогенетической терапии при наследственных экстрапирамидных заболеваниях не существует, они являются малокурабельными, постоянно прогрессирующими, быстро приводят к потере трудоспособности и выходу на инвалидность.

Ранняя диагностика заболевания с определением генетического повреждения поможет в установлении точного клинического диагноза, однако без понимания патологических процессов, проходящих в структурах экстрапирамидной системы, невозможно подобрать правильную терапию и дать прогноз течению заболевания. В ходе проведенной работы были получены данные клинического полиморфизма двигательных расстройств, при наследственных экстрапирамидных заболеваниях. Выделено 2 ведущих синдрома: гипокинетически-гипертонический и гиперкинетический-гипотонический. В ходе работы, были отмечены и немоторные проявления, они были представлены когнитивными и аффективными расстройствами.

Изучение роли нейровоспаления при наследственных экстрапирамидных заболеваниях в ходе проведенной работы позволило дать оценку развитию нейродегенеративного процесса и лабораторно подтвердить наличие факторов нейровоспаления у пациентов с наследственными экстрапирамидными заболеваниями, вне зависимости от генетического повреждения. В крови пациентов с наследственными экстрапирамидными заболеваниями наблюдается дисбаланс содержания в белка ФНО- α , интерлекинов ИЛ-1, ИЛ-6 и белков апоптоза, которых достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,005$). Отмечается повышение концентрации нейротрофина ГНТФ и снижение концентрации нейротрофина ФРГМ, который также имеет наиболее низкие показатели у пациентов с наследственной формой поражения экстрапирамидной системы ($p < 0,005$). Полученные данные о повышении концентрации белков воспаления - ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и белков апоптоза p53 и белка Bcl2 можно рассматривать как проявление нейровоспаления на фоне процесса нейродегенерации. В ходе выполненного исследования, выяснилась интересная закономерность: соотношение нейротрофинов ГНТФ и ФРГМ, которое проявляется повышением концентрации ГНТФ в плазме крови и снижением ФРГМ. Проведенные лабораторные исследования позволили уточнить один из механизмов развития патологического каскада нейровоспаления, который может являться универсальным для всех нейродегенеративных заболеваний, а также открыть возможность к новой терапии данных заболеваний. Выявлена сильная корреляционная связь между уровнем белков воспаления - ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и концентрацией ГНТФ ($r = 0,9231$; $p = 0,0000$). В тоже время имеет место сильная отрицательная корреляционная связь между концентрацией ГНТФ и ФРГМ ($r = - 0,9367$; $p = 0,0000$). Это указывает на то, что паренхиматозные глиальные макрофаги вырабатывающие ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 стимулируют синтез ГНТФ астроцитами для защиты функциональных нейронов головного мозга, вызывая фазу нейротрофического ответа, в котором задействованы механизмы выработки нейротрофических факторов и прежде всего ФРГМ функциональными нейронами

головного мозга, а именно нейронами входящих в состав экстрапирамидной системы. Однако гибель функциональных нейронов или их нарушенная функция не позволяет в должной мере реализовать данный защитный механизм, вследствие этого наблюдается дефицит ФРГМ и продолжается процесс нейродегенерации.

Оптическая когерентная томография дает возможность инструментального наблюдения за развитием и течением нейродегенеративного процесса в ЦНС. Существует множество работ с доказанной корреляционной зависимостью между изменениями на сетчатке глаза (снижение толщины определенных зон) при оптической когерентной томографии и снижении толщины определённых участков коры головного мозга при МРТ. В ходе проведенного исследования удалось установить, что показатели ОКТ у пациентов с наследственными экстрапирамидными заболеваниями имеют сильную отрицательную корреляционную связь между высокой концентрацией ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и ГНТФ. Таким образом выявлено, что чем выше уровень белков апоптоза и ГНТФ, тем меньше показатели ОКТ сетчатки глаза. В тоже время выявлена сильная связь между концентрацией ФРГМ и показателями ОКТ пациентов с НЭПЗ. Данные изменения подтверждают наличие нейровоспаления и могут быть использованы в качестве одного из критериев наблюдения за развитием патологического процесса у данных пациентов.

Изучение факторов, способствующих развитию нейровоспаления при НЭПЗ, позволяет уточнить механизмы нейродегенерации структур головного мозга и расширяет границы патогенетического лечения данных пациентов. В проведенном диссертационном исследовании выявлены изменения со стороны иммунных процессов в ЦНС, отмечена дисрегуляция нейротрофических факторов ГНТФ и ФРГМ при наследственных экстрапирамидных заболеваниях, предложены биомаркеры для оценки активности нейровоспаления и проведено нейроофтальмологическое исследование, которое можно использовать в качестве инструментального метода в процессе динамического наблюдения пациентов с

НЭПЗ. В ходе проведенного исследования было показано, что в независимости от нозологической формы заболевания, пациенты с наследственными экстрапирамидными заболеваниями имели общий механизм развития нейровоспаления.

Дальнейшее изучение выявленных патологических процессов позволит разработать схему лечения пациентов НЭПЗ с учетом имеющегося процесса нейровоспаления. Снижение активности нейровоспаления, по нашему мнению, может способствовать улучшению функционального состояния структур экстрапирамидной системы и снизить скорость прогрессирования заболевания данных пациентов и благоприятно сказаться на их качестве жизни, позволит увеличить период самообслуживания и социальной активности.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями выявлено высокое содержание в плазме крови воспалительных цитокинов: фактора некроза опухолей- α (70,70 пг/мл [46,42; 94,88]), ИЛ-1 (14,00 пг/мл [8,53; 19,42]) и ИЛ-6 (14,31 пг/мл [10,32; 18,31]) ($p < 0,005$), свидетельствующих об изменении в регуляции иммунных ответов в ЦНС.
2. Повышенные уровни белков апоптоза p53 (49,3 Е/мл [10,0; 88,6]) и Bcl2 (89,25 нг/мл [44,5; 134,0]) в плазме крови пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями ($p < 0,005$) указывают на высокую активность процесса апоптоза.
3. Выявлено изменение нейротрофической регуляции: отмечено повышение концентрации глиального нейротрофического фактора (423,2 пг/мл [350,0; 496,4]) ($p < 0,005$) и снижение содержания нейротрофина фактора роста головного мозга (16133 пг/мл [13991; 18275]) ($p < 0,005$) в плазме крови у пациентов с наследственными экстрапирамидными заболеваниями.
4. Определено снижение показателей оптической когерентной томографии: толщины сетчатки в макулярной зоне, общей толщины слоя ганглионарных клеток и толщины нервных волокон сетчатки у пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями старше 60 лет ($p < 0,005$), которые коррелируют с повышенными концентрациями белков апоптоза (p53 и Bcl2) ($r = 0,88760$ при $p \leq 0,005$), цитокинами (фактора некроза опухолей- α , ИЛ-1, ИЛ-6) ($r = 0,75760$ при $p \leq 0,005$) и нейротрофическими факторами (ГНТФ и ФРГМ) ($r = -0,9822$ при $p \leq 0,005$) и ($r = 0,9705$ при $p \leq 0,005$) соответственно.
5. Выявленная сильная корреляционная связь между уровнем концентрации глиального нейротрофического фактора и концентрацией белков воспаления (фактора некроза опухолей- α , ИЛ-1 и ИЛ-6) ($r = 0,78770$, $r = 0,82126$, $r = 0,78125$ при $p \leq 0,005$) и апоптоза (p53 и Bcl2) ($r = 0,73450$ при $p \leq 0,005$) указывает на активность глиальных нейронов на фоне нейродегенеративного процесса и

позволяет рассматривать повышенный синтез глиального нейротрофического фактора и белков воспаления в качестве диагностических критериев нейровоспаления при наследственных экстрапирамидных заболеваниях. Разработанный алгоритм формирования процесса нейровоспаления у пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями с учетом выявленных патогенетических механизмов, может быть использован для проведения корректирующей терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В качестве диагностическими критериев процесса воспаления в структурах головного мозга у пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями необходимо учитывать концентрации в сыворотке крови белка ФНО- α (выше 46 пг/мл), ИЛ-1 (выше 8 пг/мл), ИЛ-6 (выше 16 пг/мл), белков апоптоза p53 (выше 10 Е/мл) и Vcl2 (выше 44 нг/мл), ГНТФ (выше 350 пг/мл) на фоне концентрации ФРГМ (ниже 18000 пг/мл).

2. Пациентам с НЭПЗ рекомендовано проводить иммунологическое исследование крови с определением белка ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, белков апоптоза p53 и Vcl2, ГНТФ и ФРГМ для оценки уровня воспаления в структурах головного мозга.

3. Оптическая когерентная томография целесообразно использовать как метод динамического наблюдения пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями.

4. У пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями с учетом снижения содержания концентрации нейротрофина ФРГМ рекомендовано проводить курсы нейропротективной метаболической терапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Изучение факторов, способствующих прогрессированию нейродегенеративного процесса у больных наследственными экстрапирамидными заболеваниями, которые, по нашему мнению, являются унифицированными и поиск медикаментозных препаратов, которые будут влиять на выявленные патологические каскады, может снизить темп прогрессирования наследственного заболевания и будет способствовать продлению периода самообслуживания пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисов, С.Э. Возможности нейровизуализационных маркеров в диагностике болезни Паркинсона / С.Э. Аветисов, С.Н. Иллариошкин, З.В. Сурнина [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2022. – № 2. – С. 92–95.
2. Авсейцева, Т.Ю. Немоторные симптомы цервикальной дистонии / Т.Ю. Авсейцева, А.Ф. Иволгин // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2018. – № S3. – С. 10–13
3. Андреева, Г.О. Нервные болезни: Учеб. для студентов мед. ВУЗов / Г.О. Андреева, С.Н. Базилевич, Г.Н. Бисага; под ред. Одинака М.М. – СПб.: СпецЛит, 2014. – 526 с.
4. Андросова, Л.В. Исследование воспалительных маркёров на преклинической стадии болезни Гентингтона / Л.В. Андросова, Н.В. Пономарёва, А.Н. Симонов [и др.] // Патогенез. – 2022. – Т. 20, № 3. – С. 61–62.
5. Аникина, М.А. Стратегия и тактика реабилитации цервикальной дистонии / М.А. Аникина, Е.В. Бриль, О.С. Зимнякова, Ф.А. Аббасов // Саратовский научный медицинский журнал. – 2019. – Т. 15, №4. – С. 968 – 970
6. Ахметжанов, В.К. Болезнь Паркинсона. Критерии диагностики. Дифференциальная диагностика / В.К. Ахметжанов, Ч.С. Шашкин, Т.Т. Керимбаев // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2016. – №4. – С. 18– 25
7. Белоусова, А.А. Нейрометаболические причины расстройства движения. Дистонии / А.А. Белоусова // Вселенная мозга. – 2020. – Т. 2, № 4 (7). – С. 7–9
8. Бизюк, А.П. Патопсихология: краткий курс в контексте общей и клинической психологии: Учеб. пособие / А.П. Бизюк; под ред. Л.М. Шипицыной. – СПб.: Речь, 2010. – 416 с.
9. Богачева, В.А. Особенности клинической картины, качества жизни, функционального и психологического состояния больных с дрожательной

формой болезни Паркинсона: дис... канд. мед. наук: 14.01.11, 19.00.04 / Богачева В.А. – СПб., 2017. – 162 с.

10. Богданов, Р.Р. Личностный профиль пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона / Р.Р. Богданов, С.Ю. Борисова, С.В. Котов // Альманах клинической медицины. – 2016. – 44(3). – С. 329-335.

11. Болезнь Паркинсона и синдромы паркинсонизма: учебное пособие / И.В. Литвиненко, А.Г. Труфанов, А.А. Юрин [и др.]. – Казань, 2018. – 54 с.

12. Болезни нервной системы: руководство для врачей. Издание пятое, репринтное / под ред. Н.Н. Яхно. – М.: МЕД-пресс-информ, 2021. – 744 с.

13. Васечкин, С.В. Современные подходы к диагностике и лечению эссенциального тремора / С.В. Васечкин, О.С. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2018. – Т. 118, №6. – С. 64–72.

14. Васильев, Ю. Н. Экстрапирамидные расстройства: Учеб. Пособие для врачей / Ю. Н. Васильев, Ю. Н. Быков, Т. Б. Бендер - Иркутск: ИГМУ. – 2018. – 84 с.

15. Ветчинова, А.С. Оценка активности митохондриальных генов в культурах дофаминергических нейронов, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток от пациентов с болезнью Паркинсона / А.С. Ветчинова, М.Р. Капкаева, Н.М. Муджири, С.Н. Иллариошкин // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2024. – Т. 17, №4. – С. 58-63.

16. Воронков, Д.Н. Глиальная реакция на нейровоспалительной модели болезни Паркинсона / А.В. Ставровская, И.А. Потапов, А.С. Гущина, А.С. Ольшанский // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2022. – Т. 174, № 11. – С. 658–664.

17. Гаврилова, С.И. Терапевтический мониторинг и прогноз эффективности нейротрофической терапии у пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения амнестического типа / С.И. Гаврилова, О.М. Вольпина, И.В. Колыхалов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 8. – С. 27–38.

18. Галимова, Р.М. Первый в России опыт лечения пациентов с эссенциальным тремором методом фокусированного ультразвука под контролем МРТ / Р.М. Галимова, Д.И. Набиуллина, С.Н. Иллариошкин [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2022. – Т. 16, №2. – С. 5–14.

19. Гайворонский, И.В. *Анатомия и физиология человека: Учебник, издание 6-е, переработанное и дополненное* / И.В. Гайворонский, Г.И. Ничипорук, А.И. Гайворонский – М.: Издательский центр «Академия», – 2011. – 496 с.

20. Гоголева, В.С. Микроглия в гомеостазе центральной нервной системы и нейровоспалении / В.С. Гоголева, М.С. Друцкая, К.С.- Н. Атретханы // *Молекулярная биология*. – 2019. – Т. 53, № 5. – С. 790–798.

21. Голик, В.А. Современные подходы к диагностике и лечению дистоний / В.А. Голик, С.В. Марченко // *Укр. мед. часопис*. – 2007. – 1. – С. 59–67.

22. Головкин, В.И. Некоторые показатели дисфункции нейротрансмиттерных систем при дистонии и эссенциальном треморе / В.И. Головкин, В.В. Беленький // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 38–42.

23. Голубев, В.Л. Дистония / В.Л. Голубев // *Российский медицинский журнал*. – 2007. – № 1. – С. 22–27.

24. Гребень, Н.Ф. *Психологические тесты для профессионалов* / Н.Ф. Гребень. – Минск: Современная школа. – 2007. – 496 с.

25. Гуляева, С.Е. Гепатолентикулярная дегенерация / С.Е. Гуляева, А.А. Овчинникова, А.В. Овчинников, Д.А. Каблуков // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2012. – № 1. – С. 5–11.

26. Дружинина, О.А. Цервикальная дистония: немоторные аспекты / О.А. Дружинина, Н.Г. Жукова, Л.П. Шперлинг [и др.] // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 69–74.

27. Емелин, А.Ю. Нейроваскулярная единица как мишень нейродегенеративного и сосудистого процессов / А.Ю. Емелин // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. – 2020. № S3. – С. 126-127.

28. Емелин, А.Ю. Сравнительная оценка перфузии и метаболизма головного мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистыми когнитивными расстройствами / А.Ю. Емелин, И.В. Бойков, В.Ю. Лобзин [и др.] // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2023. – Т. 42. № 4. – С. 391-402.

29. Захаров, Д.В. Вторичные дистонии. Биопсихосоциальный подход к проблеме ранней диагностики и реабилитации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Захаров Д.В. – СПб, 2021. – 47 с.

30. Измайлова, И.Г. Психосоматические расстройства при цервикальной дистонии / И.Г. Измайлова, М.А. Варданян, Т.В. Крайнова // Материалы конгресса с международным участием XX Давиденковские чтения. – 2018. – С. 149-150.

31. Иллариошкин, С.Н. Течение болезни Паркинсона и подходы к ранней диагностике / С.Н. Иллариошкина // Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса «Болезнь Паркинсона и расстройства движений». – М.: НЦН РАМН, 2011. – С. 41–47.

32. Иллариошкин, С.Н. Болезнь Гентингтона как модель для изучения нейродегенеративных заболеваний / С.Н. Иллариошкин // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – 2016. – №1. – С 3–11.

33. Иллариошкин, С.Н. Болезнь Гентингтона: Монография / С.Н. Иллариошкин, С.А. Ключников, Ю.А. Селиверстов – М.: Атмосфера. – 2018. – 472 с.

34. Иллариошкин, С.Н. Дрожательные гиперкинезы: Руководство для врачей (Сер. руководств «Двигательные расстройства») / С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская. - М.: Атмосфера. – 2011. – 360 с.

35. Иллариошкин, С.Н. От Джеймса Паркинсона и Жан-Мартена Шарко к Константину Третьякову и современному этапу изучения черной субстанции / С.Н. Иллариошкин, О.С. Левин, О.В. Колоколов // Бюллетень Национального

общества 236 по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – 2019. – № 1. – С. 33–40

36. Иллариошкин, С.Н. Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона / под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина – М.: Парето-Принт. – 2017. – 336 с.

37. Иллариошкин, С.Н. Молекулярный патогенез болезни Гентингтона / С.Н. Иллариошкин, С.А. Ключников, В.А. Вигонт [и др.] // Биохимия. – 2018. – Т. 83, № 9. – С. 1299 – 1310.

38. Использование опросника качества жизни (версия ВОЗ) в психиатрической практике: пособие для врачей и психологов / Г.В. Бурковский, А.П. Коцюбинский, Е.В. Левченко [и др.]. – СПб.: Изд-во НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 1998. – 55 с.

39. Истомина, А.С. Цервикальная дистония: современные стратегии и методы реабилитации / А.С. Истомина, И.В. Милюхина, М.Д. Дидур // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, №5. – С. 98–103.

40. Карчевская, А.Е. Нейровоспаление как процесс вторичного повреждения при черепно-мозговой травме / А.Е. Карчевская, О.В. Паюшина, Е.В. Шарова, Л.Б. Окнина // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2023. – Т.17, № 1. – С. 55-68.

41. Клетки / ред. Б. Льюин [и др.]; пер. с англ. И.В. Филипповича под ред. Ю.С. Ченцова. - М.: Бином. Лаб. знаний, 2011. – 951с.

42. Ключников, С.А. Болезнь Гентингтона / С.А. Ключников // Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. – 2020. – Т. 1, № 3. – С. 139–158.

43. Ключников, С.А. Психические нарушения при болезни Гентингтона. / С.А. Ключников, Е.Н. Юдина, С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – Т. 4, №2. – С. 46–51.

44. Коваленко, А.В. Роль оптической когерентной томографии в диагностике и лечении демиелинизирующих заболеваний / А. В. Коваленко, Э. В.

Бойко, Г.Н. Бисага, Е.Е. Краснощекова // Офтальмологические ведомости. – 2010. – Т. 3, № 1. – С. 4–10.

45. Коваленко, А.П. Шкалы и тесты для оценки эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий у пациентов со спастичности нижней конечности / А.П. Коваленко, О.В. Камаева, В.К. Мисиков [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 5. – С. 120–128.

46. Комлева, Ю.К. Молекулярные механизмы формирования нейрогенного микроокружения при нейровоспалении, ассоциированном с нейродегенерацией: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.03.03 / Комлева Ю.К. – 2019. – 46 с.

47. Коновалов, Н.В. Гепатоцеребральная дистрофия / Н.В. Коновалов. — М., –1960. – 230 с.

48. Краткая топическая диагностика заболеваний нервной системы в таблицах. Методическое пособие для врачей по медико-социальной экспертизе и неврологов федеральных казённых учреждений медико-социальной экспертизы (изд. 5-е, исправленное и дополненное) / В.Г. Помников, С.В. Трекин, И.Б. Лейкин [и др.]. – СПб., 2019. – 68 с.

49. Левин, О.С. Болезнь Паркинсона (5-е издание) / О.С. Левин, Н.В. Федорова. - М.: МЕД-пресс-информ. – 2015. – 384 с.

50. Литвиненко, И.В. Некогнитивные предикторы деменции при болезни Паркинсона / И. В. Литвиненко // Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений «Болезнь Паркинсона и расстройства движений». – М.: РКИ Север пресс. – 2014. – С. 86–89.

51. Литвиненко, И.В. Структура когнитивных нарушений на разных стадиях болезни Паркинсона / И.В. Литвиненко, М.М. Одинак, А.В. Шатова, О.С. Сологуб // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2007. – Т. 3, № 19. – С. 43–49.

52. Литвиненко, И.В. Взаимосвязь зрительнопространственных нарушений при болезни Паркинсона с толщиной сетчатки глаза и коры головного мозга / Э.В. Бойко, А.Н. Куликов, П.С. Дынин, А.Г. Труфанов // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2016. – Т. 10, № 2. – С. 11–16.

53. Литвиненко, И.В. Нарушения сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона / И.В. Литвиненко, И.В. Красаков, О.В. Тихомирова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2011. – Т. 111, № 9. – С. 37–42.

54. Литвиненко, И.В. Нейровизуализационные методы диагностики болезни Альцгеймера и цереброваскулярных заболеваний, сопровождающихся когнитивными нарушениями / И.В. Литвиненко, А.Ю. Емелин, В.Ю. Лобзин, К.А. Колмакова // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2019. – Т. 11, №3. – С. 18–25.

55. Литвиненко, И.В. Морфометрические основы депрессии при болезни Паркинсона и возможности ее прогнозирования / И.В. Литвиненко, А.Г. Труфанов, А.А. Юрин [и др.] // *Доктор.Ру*. – 2014. – Т. 94, № 6. – С. 20–25.

56. Литвиненко, И.В. Морфологические изменения зрительного анализатора и нарушение зрительно – пространственного восприятия при болезни Паркинсона / И.В. Литвиненко, Э.В. Бойко, П.С. Дынин [и др.] // *Вестник Санкт-Петербургского университета*. – 2016. – Серия 11, Выпуск 3. – С. 35–48.

57. Литвиненко, И.В. Современная концепция патогенеза нейродегенеративных заболеваний и стратегия терапии / И.В. Литвиненко, И.В. Красаков, Г.Н. Бисага [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. – 2017. – № 6, Вып. 2 – С. 3–10.

58. Лихачев, С.А. Эмоциональные и личностные особенности пациентов с мышечными дистониями / С.А. Лихачев, Т.Н. Чернуха, Е.В. Тарасевич // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2017. – Т. 117, № 12. – Р. 4–12.

59. Лобзин, В.Ю. Гипергомоцистеинемия – фактор риска цереброваскулярного повреждения, нейродегенерации и прогрессирования

нарушений когнитивных функций при деменциях / В.Ю. Лобзин, И.В. Литвиненко, А.Ю. Емелин // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. – 2015. – № 4 (52). – С. 100–105.

60. Лобзин, С.В. Клинический полиморфизм болезни Галлеворден-Шпатца / С.В. Лобзин, В.И. Головкин, Л.А. Полякова, М.Г. Соколова // Вестн. Северо-Запад. гос. мед. ун-та им. И. И. Мечникова. – 2012. – Т. 4, № 1. – С. 25–29.

61. Лобзин, С.В. Особенности нейротрофической регуляции у больных спинальной мышечной атрофией 2 типа / С.В. Лобзин, М.Г. Соколова, М.В. Резванцев // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2015. – № 3 (45). – С. 12–18.

62. Лобзин, С.В. Роль антиапоптотического белка Bcl-2 в развитие фармакорезистентности у детей с локально обусловленной эпилепсией / С.В. Лобзин, М.Г. Соколова, Л.А. Полякова, М.В. Резванцев // Рос. семейный врач. – 2015. – Т. 19, №1. – С. 39–43.

63. Лобзин, С.В. Нейротрофические факторы. Перспективы применения в клинической неврологии / С.В. Лобзин, М.Г. Соколова, Т.М. Алексеева [и др.] // Вестн. Северо-Запад. гос. мед. ун-та им. И. И. Мечникова. – 2014. – Т. 6, № 3. – С. 75–81.

64. Лобзин, С.В. Преемственность научных подходов в изучении дегенеративных и сосудистых заболеваний нервной системы / С.В. Лобзин, В.Ю. Лобзин, Е.Г. Ключева [и др.] // Opinion leader. – 2020. – Т. 8, № 37. – С. 14–19.

65. Лобзин, С.В. Роль ростовых полипептидных соединений в механизме пластичности ЦНС у больных наследственной патологией периферического двигательного нейрона / С.В. Лобзин, М.Г. Соколова, Е.В. Лопатина [и др.] // Биомед. химия. – 2017. – Т. 63, Вып. 5. – С. 453 – 456.

66. Лопатина, Е.В. Моделирование биохимических условий внутриорганной среды при спинальной мышечной атрофии 2 типа в органотипической культуре ткани / Е.В. Лопатина, М.Г. Соколова, С.В. Лобзин [и др.]

др.] // Вестн. Москов. гос. обл. ун-та. Сер.: Естеств. науки. – 2016. – № 4. – С. 47–56.

67. Милюхина, И.В. Клинические показатели и уровень цитокинов в крови и цереброспинальной жидкости пациентов с болезнью Паркинсона / И.В. Милюхина, М.Н. Карпенко, В. М. Клименко // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, №1. – С. 51–55.

68. Милюхина, И.В. Уровень интерлейкина-10 в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости пациентов с болезнью Паркинсона // И.В. Милюхина, М.Н. Карпенко, А.А. Тимофеева [и др.] // Неврологический журнал. – 2013. – № 5. – С 27–30.

69. Моргун, А.В. Структурная и функциональная гетерогенность астроцитов головного мозга: роль в нейродегенерации и нейровоспалении / А.В. Моргун, Н.А. Малиновская, Ю.К. Комлева [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 138–148.

70. Муружева, З.М. Показатели окислительного стресса у пациентов с эссенциальным тремором / З.М. Муружева, Е.А. Скоморохова, М.Н. Карпенко // Медицинский академический журнал. – 2016. – Т. 16, №4. – С. 31–32.

71. Муружева, З.М. Особенности энергетического обмена у пациентов с эссенциальным тремором и болезнью Паркинсона / З.М. Муружева, М.Н. Карпенко, И.С. Обламская [и др.] // Неврологический журнал. – 2017. – № 6. – С. 313–317.

72. Мякотных, В.С. Пароксизмальные нервно-мышечные синдромы / В.С. Мякотных. - Екатеринбург: ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», 2010. – 111 с.

73. Наследственные болезни: Нац. рук. / под ред. Н.П. Бочкова, Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 936 с.

74. Неврология: Нац. рук. / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1049 с.

75. Нейропротекция: модели, механизмы, терапия / под ред. М. Бэра; пер. с англ. под ред. В.П. Зыкова, П.Р. Камчатнова. – М.: БИНОМ. Лаб. знаний, 2013. – 429 с.
76. Нодель, М.Р. Нервно–психические нарушения при болезни Паркинсона / М.Р. Нодель, Н.Н. Яхно // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2009. – Т.1, № 2. – С. 3–8.
77. Ноздрачев, А.Д. Нормальная физиология. Учебник / А.Д. Ноздрачев, П.М. Маслюков. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 1088 с.
78. Одинак, М.М. Частная неврология: учебное пособие / под ред. М.М. Одинака – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 576 с.
79. Одинак, М.М. Современные возможности нейровизуализации в дифференциальной диагностике когнитивных нарушений / М.М. Одинак, А. Ю. Емелин, В. Ю. Лобзин [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – № S2. – С. 51–55.
80. Парфенов, В.А. Нервные болезни. Общая неврология: Учебник / В.А. Парфенов, Н.Н. Яхно – Издательство: Медицинское информационное агентство (МИА), 2014. – 256 с.
81. Пеннийнен, В.А. Высокая экспрессия нейротрофинов в сыворотке крови больных СМА 2 типа – механизм пластичности ЦНС или фактор нейродегенерации / В.А. Пеннийнен, М.Г. Соколова, А.В. Кипенко, Е.В. Лопатина // Современные проблемы физиологии высшей нервной деятельности, сенсорных и висцеральных систем: Сб. науч. тр. Всерос. науч.- практ. конф. с междунар. участием. – СПб.: Ин-т физиологии им. И.П. Павлова РАН, 2015. – С. 184–185.
82. Пеннийнен, В.А. Поиск новых подходов лечения больных спинальной мышечной атрофией 2 типа в клинко-экспериментальном исследовании / В.А. Пеннийнен, М.Г. Соколова, С.В. Лобзин, М.В. Резванцев // Неврология (Неврология Сибири). – Новосибирск: Новосиб. гос. мед. ун-т, 2016. – № 1. – С. 30–37.

83. Полякова, Л.А. Болезнь Канавана / Л.А. Полякова, М.Г. Соколова, Т.М. Алексеева // Вестн. Северо-Запад. гос. мед. ун-та им. И. И. Мечникова. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 128–133.

84. Полякова, Л.А. Определение уровня цитохрома с сыворотки крови у детей с органическим поражением ЦНС перинатального генеза / Л.А. Полякова, М.Г. Соколова, С.В. Лобзин, М.В. Резванцев // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения: Сб. науч. тр. XI-ой Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – СПб., 2016. – Т. 11, Ч. 2. – С. 631–633.

85. Полякова, Л.А. Изучение энергетических расстройств у детей с органическим поражением ЦНС перинатального генеза / Л.А. Полякова, М.Г. Соколова, С.В. Лобзин [и др.] // Давиденковские чтения: Материалы XVIII-ой Всерос. науч.-практ. конф.: Сб. тез. – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2016. – С. 234–235.

86. Принципы и методы биохимии и молекулярной биологии / Э. Эйткен, А.Р. Бейдоун, Дж. Файфф [и др.]; под ред. К. Уилсон, Дж. Уолкер; пер. с англ. Т.П. Мосоловой, Е.Ю. Бозелек-Решетняк; под ред. А.В. Левашова, В.И. Тишкова. – 2-е изд. – М.: Бином. Лаб. знаний, 2015. – 848 с.

87. Салоухина, Н.И. Недвигательные нарушения у пациентов с мышечной дистонией / Н.И. Салоухина, М.Р. Нодель, В.А. Толмачева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т.118, №9. – С. 98–105.

88. Сальков, В.Н., Морфохимическое исследование альфа-синуклеина, железа и железосодержащих белков в черном веществе головного мозга при болезни Паркинсона / В.Н. Сальков, Р.М. Худоевков, Д.Н. Воронков, В.Б. Соболев // Архив патологии. – 2022. – Т. 84, №2 – С.13–19.

89. Самушия, М.А. Психическая патология при цервикальной дистонии (обзор литературы) / М.А. Самушия, А.А. Рагимова, А.Ф. Иволгин [и др.] // Кремлёвская медицина. Клинический вестник. – 2019. – №4. – С. 105–119.

90. Светозарский, С.Н. Глазодвигательные нарушения у больных и преманифестных носителей гена болезни Гентингтона / С. Н. Светозарский, С. В.

Копишинская, И. Г. Сметанкин // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2018. – Т. 14, №4. – С. 922–928.

91. Светозарский, С.Н., Контрастная чувствительность и цветовое зрение как биомаркеры доклинической стадии нейродегенерации при болезни Гентингтона / С.Н. Светозарский // Современные технологии в медицине. – 2019. – Т.11, № 2. – С. 77–85.

92. Селивёрстов, Ю.А. Дифференциальная диагностика хорей / Ю.А. Селивёрстов, С.А. Ключников // Нервные болезни – 2015. – №1. – С. 6–15.

93. Селивёрстова, Е.В. Структурно-функциональные изменения головного мозга на ранней стадии болезни Паркинсона: клиничко–нейровизуализационное исследование: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / Селеверстова Е.В. – 2015. – 108 с.

94. Скоромец, А.А. Нервные болезни: Учеб. пособие / А.А. Скоромец, А.П. Скоромец, Т.А. Скоромец. - 9-е изд. - М.: МЕДпресс-информ. – 2016. – 554 с.

95. Скоромец, Т.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы: Руководство для врачей / Т.А. Скоромец, А.П. Скоромец, А.А. Скоромец – Спб.: Политехника. – 2021. – 663 с.

96. Соколова, М.Г. Значение фактора роста головного мозга (BDNF) и фактора роста нерва (NGF) у подростков с резидуально-органическими расстройствами ЦНС перинатального генеза / М.Г. Соколова // Современ. медицина: Актуал. вопр. – 2014. – № 32. – С. 42–49.

97. Соколова, М.Г. Изучение активности белков, регулирующих апоптоз у детей с наследственными и приобретенными заболеваниями нервной системы / М.Г. Соколова, С.В. Лобзин, И.В. Литвиненко, М.В. Резванцев // Профилактикт. и клинич. медицина. – 2016. – № 4 (61). – С. 53–58.

98. Соколова, М.Г. Исследование активности антиапоптотического белка BCL-2 у детей, больных детским церебральным параличом [Электронный ресурс] / М.Г. Соколова // Universum: Медицина и фармакология: электрон. науч. журн. – 2015. – № 3 (16). – Режим доступа: <http://7universum.com/en/med/archive/item/1996>.

99. Соколова, М.Г. Исследование антиапоптотического белка BCL-2 у детей с локально обусловленной эпилепсией / М.Г. Соколова // V-й Юбилейный Балтийский конгресс по детской неврологии: Сб. материалов / под ред. проф. В.И. Гузевой. - СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2015. – С. 326–327.

100. Соколова, М.Г. Исследование уровня белка BCL-2 у детей больных ДЦП / М.Г. Соколова // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения: Сб. науч. тр. IX-ой Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – СПб., 2014. – Т. 9, Ч. 2. – С. 679–681.

101. Соколова, М.Г. Нейротрофины – маркеры репаративно-деструктивного процесса в ЦНС у детей, больных детским церебральным параличом / М.Г. Соколова // Вестн. Северо-Запад. гос. мед. ун-та им. И.И. Мечникова. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 93–96.

102. Соколова, М.Г. Определение нейротрофинов в сыворотке крови у детей больных детским церебральным параличом [Электронный ресурс] / М.Г. Соколова // Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн. – 2014. – № 9 (10). – Режим доступа: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1587>.

103. Соколова, М.Г. Определение фактора роста головного мозга (BDNF) у детей с органическим поражением ЦНС перинатального генеза / М.Г. Соколова // Актуал. вопр. современ. науки. – 2014. – № 3. – С. 20–23.

104. Соколова, М.Г. Орфанные наследственные нервно-мышечные: принципы дифференцированной терапии: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / Соколова М.Г. – СПб., 2018. – 36 с.

105. Соколова, М.Г. Особенности нейротрофической регуляции у больных спинальной мышечной атрофией 2 типа / М.Г. Соколова, С.В. Лобзин, М.В. Резванцев // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2015. – № 3 (45). – С. 12–18.

106. Справочник по медико–социальной экспертизе и реабилитации (в 2-х т.) / Под ред. В.Г. Помникова –5–е изд., перераб. и доп. – СПб: Гиппократ, 2021. Т.1. Часть 3. Болезни нервной системы. – С. 427–629.

107. Стельмашук, М.Р. Влияние индуктора нейровоспаления на компоненты нейроваскулярной единицы головного мозга *in vitro* / М.Р. Стельмашук, Е.В. Капкаева, Н.А. Розанова [и др.] // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2022. – Т. 108, №5. – С. 686–696.
108. Суворова, В.А. Болевой синдром при фокальной мышечной дистонии / В.А. Суворова, Е.А. Антипенко // Российский журнал боли. – 2018. – № 2(56). – С.113–114.
109. Суворова, В.А. Немоторные проявления торсионной дистонии / В.А. Суворова, Е.А. Антипенко // Медицинский альманах. – 2018. – № 5(56). – С.117–119.
110. Таппахов, А.А. Генетическая основа болезни Паркинсона / А.А. Таппахов, Т.Е. Попова, Т.Я. Николаева [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т. 9, №1. – С. 96–100.
111. Тимербаева, С.Л. Фокальные и сегментарные формы первичной дистонии: клинические, патофизиологические и молекулярно-генетические аспекты: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Тимербаева С.Л. – М., 2012. – 47 с.
112. Титова, Н.В. Тремор при болезни Паркинсона и эссенциальном треморе: практические аспекты дифференциальной диагностики / Н.В. Титова, Ю.Н. Бездольный, И.В. Штучный, Д.А. Сибецкий // Медицинский совет. – 2019. – № 9. – С 46–54.
113. Толмачева, В.А. Краниальная дистония / В.А. Толмачева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – 10(1). – С. 90–95.
114. Толмачёва, В.А. Фокальные дистонии: немоторные симптомы и коморбидность / В.А. Толмачёва // Медицинский Совет. – 2017. – 10. – С. 81–86. – Режим доступа: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-10-81-86>.
115. Трекин, С.В. Степени нарушения статодинамических функций организма человека при основных неврологических синдромах поражения двигательной сферы (в таблицах): Методическое пособие для врачей по медико-социальной экспертизе и неврологов федеральных казённых учреждений медико-

социальной экспертизы (изд. 3-е, исправленное) / С.В. Трекин, Ф.В. Золоева, И.В. Михайлов; под редакцией В.Г. Помникова. – СПб., 2019. – 30 с.

116. Тютин, Л.А. Роль протонной магнитно-резонансной спектроскопии в комплексной диагностике болезни Паркинсона / Л.А. Тютин, А.В. Поздняков, А.А. Станжевский, И.В. Литвиненко // Медицинская визуализация. – 2006. – № 4. – С. 105–111.

117. Фаллер, Д.М. Молекулярная биология клетки: Рук. для врачей / Д.М. Фаллер, Д. Шилдс; пер. с англ. под ред. И.Б. Збарского. – М.: Изд-во Бином-Пресс, 2006. – 256 с.

118. Фокин, В.Ф. Влияние фактора некроза опухоли α на организацию нейронных сетей и когнитивные функции больных хронической ишемией мозга / В.Ф. Фокин, А.А. Шабалина, Н.В. Пономарева [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2022. – Т. 16, № 3. – С. 34–40.

119. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя и ее роль в изучении экстрапирамидных заболеваний / Ю.А. Селиверстов, Е.В. Селиверстова, Р.Н. Коновалов [и др.] // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса. – М.: РКИ «Соверо-Пресс», 2014. – С. 138–142.

120. Шток, В.Н. Клиническая синдромологическая классификация экстрапирамидных расстройств: Учебный справочник / В.Н. Шток, О.С. Левин. – Москва, 2013. – С. 10–12.

121. Юдина, Е.Н. Опыт применения МРТ-морфометрии при болезни Гентингтона / Е.Н. Юдина, Р.Н. Коновалов, Н.Ю. Абрамычева [и др.] // Клиническая неврология. – 2013. – Т. 7, № 4. – С. 16–19.

122. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев. – СПб.: ВМедА, 2011. – 318 с.

123. Albanese, A. Dystonia: diagnosis and management / A. Albanese, D. M. Giovanni, S. Lalli // Eur J Neurol. – 2019. - № 26. – P. 5-17.

124. Archibald, N. K. The retina in Parkinson's disease / N. K. Archibald, M. P. Clarke, U. P. Mosimann, D. J. Burn // *Brain*. – 2009. – № 132. – P. 1128–1145.
125. Archibald, N. K. Visual symptoms in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia / N. K. Archibald, M. P. Clarke, U. P. Mosimann, D. J. Burn // *Movement disorders*. – 2011. – № 26(13). – P. 2387–2395.
126. Bates, G.P. Huntington disease [Electronic resource] / G.P. Bates, R. Dorsey, J.F. Gusella [et al.] // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2015. – № 1. – 15005. – Режим доступа: <http://doi.org/10.1038/nrdp.2015.5>
127. Batla, A. Dystonia: A review / A. Batla // *Neurol India*. – 2018. – 66 (Suppl S1). – P. 48–58.
128. Bertram, K.L. Delays to the diagnosis of cervical dystonia / K.L. Bertram, D.R. Williams // *J Clin Neurosci*. – 2016. – 25. – P. 62–64
129. Bhat, S. Platelet CD40L induces activation of astrocytes and microglia in hypertension / S. Bhat, R. Goel, R. Shukla, K. Hanif // *Brain Behav. Immun*. – 2017. – Vol. 59. – P. 173–189.
130. Björkqvist, M. A novel pathogenic pathway of immune activation detectable before clinical onset in Huntington's disease / M. Björkqvist, E.J. Wild, J. Thiele [et al.] // *J. Exp. Med*. – 2008. – 205(8). – P. 1869–1877.
131. Bruha, R. Long-term follow-up of Wilson disease: natural history, treatment, mutations analysis and phenotypic correlation / R. Bruha, Z. Marecek, L. Pospisilova [et al.] // *Cas Lek Cesk*. – 2011. – 31(1). – P. 83–91.
132. Cai, J. Potential therapeutic effects of neurotrophins for acute and chronic neurological diseases [Electronic resource] / J. Cai, F. Hua, L. Yuan [et al.] // *BioMed. Res. Int*. – 2014. – Vol. 2014. – Art. ID 601084, 12 p. – [Electronic resource]. – Режим доступа: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/601084/>.
133. Clark, L.N. Challenges in essential tremor genetics. / L. N. Clark, E.D. Louis // *Rev Neurol*. – 2015. – 171. – P. 466–474. Режим доступа: <http://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.02.015>.

134. Conte, A. The role of sensory information in the pathophysiology of focal dystonias / A. Conte, G. Defazio, M. Hallett [et al.] // *Nat Rev Neurol.* – 2019. – 15(4). – P. 224–233.
135. Członkowska, A. Wilson disease / A. Członkowska, T. Litwin, P. Dusek [et al.] // *Nat Rev Dis Primers.* – 2018. – P. 4–21.
136. Dabidi, R.V. Endurance exercise training and diferuloyl methane supplement: changes in neurotrophic factor and oxidative stress induced by lead in rat brain / R.V. Dabidi, S. Hosseinzadeh, S. Mahjoub [et al.] // *Biol. Sport.* – 2013. – Vol. 30, № 1. – P. 41–46.
137. Davidsdottir, S. Visual and spatial symptoms in Parkinson's disease / S. Davidsdottir, A. Cronin-Golomb, A. Lee // *Vision Res.* – 2005. – № 45. – P. 1285–1296.
138. Defazio, G. Expert recommendations for diagnosing cervical, oromandibular, and limb dystonia / G. Defazio, A. Albanese, R. Pellicciari [et al.] // *Neurol Sci.* – 2019. – 40(1). – P. 89–95.
139. Demetriou, A. Epidemiology of Huntington disease in Cyprus: A 20-year retrospective study / A. Demetriou, C. Heraclides, G. A. Salafori [et al.] // *Clin Genet.* – 2018. – 93(3). – P. 656–664.
140. Dobson, L. Laquinimod dampens hyperactive cytokine production in Huntington's disease patient myeloid cells / L. Dobson, U. Träger, R. Farmer [et al.] // *J. Neurochem.* – 2016. – 137(5). – P. 782–794.
141. D'Orsi, B. Bax and Bcl2 regulates neuronal Ca²⁺ homeostasis / B. D'Orsi, S.M. Kilbride, G. Chen [et al.] // *J. Neurosci.* – 2015. – Vol. 35, № 4. – P. 1706–1722.
142. Dursun, E. The interleukin 1 alpha, interleukin 1 beta, interleukin 6 and alpha-2-macroglobulin serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease, mild cognitive impairment or Parkinson's disease / E. Dursun, D. Gezen-Ak, H. Hanağası [et al.] // *J Neuroimmunol.* – 2015. – Vol. 283. – P. 50–57.
143. Fasulo, L. ProNGF drives localized and cell selective parvalbumin interneuron and perineuronal net depletion in the dentate gyrus of transgenic mice / L.

- Fasulo, R. Brandi, I. Arisi [et al.] // *Front. Mol. Neurosci.* – 2017. – Vol. 9, N 10. – P. 30–45.
144. Feigin, A. Thalamic metabolism and symptom onset in preclinical Huntington's disease / A. Feigin, C. Tang, Y. Ma [et al.] // *Brain.* – 2007. – V. 130. – P. 2858–2867.
145. Ferenci, P. Age and sex but not ATP7B genotype effectively influence the clinical phenotype of Wilson disease / P. Ferenci, W. Stremmel, A. Członkowska [et al.] // *Hepatology.* – 2019. – Vol. 69. – P. 1464–1476.
146. Gash, D.M. GDNF clinical trials for Parkinson's disease: a critical human dimension / D.M. Gash, G.A. Gerhardt, L.H. Bradley [et al.] // *Cell and Tissue Research.* – 2020. – 382(1). – P. 65–70.
147. Ghavami, S. Autophagy and apoptosis dysfunction in neurodegenerative disorders / S. Ghavami, S. Shojaei, B. Yeganeh [et al.] // *Prog. Neurobiol.* – 2014. – Vol. 112. – P. 24–49.
148. Gibon, J. Neurotrophins and proneurotrophins: Focus on synaptic activity and plasticity in the brain / J. Gibon, P.A. Barker // *Neuroscientist.* – 2017. – Vol. 23, N 6. – P. 587–604.
149. Gurgis, F.M. Mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 in neuroinflammation, heat shock protein 27 phosphorylation, and cell cycle: role and targeting / F.M Gurgis, W. Ziaziaris, L. Munoz // *Mol. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 85, N 2. – P. 345–356.
150. He, Y.Y. Role of BDNF in central motor structures and motor diseases / Y.Y. He, X.Y. Zhang, W.H. Yung [et al.] // *Mol. Neurobiol.* – 2013. – Vol. 48, N 3. – P. 83–93.
151. Haberfehlner, H. Instrumented assessment of motor function in dyskinetic cerebral palsy: a systematic review / H. Haberfehlner, M. Goudriaan, L.A. Bonouvrié [et al.] // *J NeuroEngineering Rehabil.* – 2020. – № 17. – P. 39–50.

152. Hertenstein, E. Sleep in patients with primary dystonia: A systematic review on the state of research and perspectives / E. Hertenstein, N.K. Tang, C.J. Bernstein // *Sleep Med. Rev.* – 2016. – Vol. 26. – P. 95–107.

153. Himmerich, H. Regulatory T cells increased while IL-1p decreased during antidepressant therapy / H. Himmerich, S. Milenovic, S. Fulda // *Journal of Psychiatric Research.* – 2010. – 44 (15) – P. 1052–1057.

154. Hvizdošová, L. The Prevalence of Dystonic Tremor and Tremor Associated with Dystonia in Patients with Cervical Dystonia / L. Hvizdošová, M. Nevrlý, P. Otruba [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – №10. – 1436 p.

155. Iulita, M.F. Differential deregulation of NGF and BDNF neurotrophins in a transgenic rat model of Alzheimer's disease / M.F. Iulita, M.B. Bistué Millón, R. Pentz [et al.] // *Neurobiol. Dis.* – 2017. – Vol. 108. – P. 307–323.

156. Jinnah, H.A. Diagnosis and treatment of dystonia / H.A. Jinnah, S.A. Factor // *Neurol. Clin.* – 2015. – № 1. – P. 77–100.

157. Jinnah, H.A. The anatomical basis for dystonia: the motor network model / H.A. Jinnah, V. Neychev, E.J. Hess // *Tremor Other Hyperkinet Mov.* – 2017. – № 7. – P. 132–150.

158. Kappelmann, N. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions / N. Kappelmann, G. Lewis, R. Dantzer [et al.] // *Mol. Psychiatry* – 2016. – № 23. – P. 335–343.

159. Karpenko, M.N. Interleukin-1 β , interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-6, interleukin-10, and tumor necrosis factor- α levels in CSF and serum in relation to the clinical diversity of Parkinson's disease / M.N. Karpenko, A.A. Vasilishina, E.A. Gromova [et al.] // *Cell Immunol.* – 2018. – № 327. – P. 77–82.

160. Kumar, A. Oxidative stress and Huntington's disease: the good, the bad, and the ugly / A. Kumar, R.R. Ratan // *J. Huntingtons Dis.* – 2016. – № 5. – P. 217–237.

161. Lee, J.Y. Retinal nerve fiber layer thickness and visual hallucinations in Parkinson's Disease / J. Y. Lee, J. M. Kim, J. Ahn [et al.] // *Movement Disorders*. – 2014. – 29 (1). – P. 61–67.
162. Levi-Montalchini, R. The nerve growth factor 35 years later / R. Levi-Montalchini // *Science*. – 1987. – Vol. 237 (4819). – P. 1154–1162.
163. Lindqvist, D. Non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease - correlations with inflammatory cytokines in serum. / D. Lindqvist, E. Kaufman, L. Brundin [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. – P. 123—141.
164. Linker, R. Function of neurotrophic factors beyond the nervous system: inflammation and autoimmune demyelination / R. Linker, R. Gold, F. Luhder // *Crit Rev Immunol*. – 2009. – 29 (1). – P. 43–68.
165. Litvan, I. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines / I. Litvan, J.G. Goldman, A. I. Tröster [et al.] // *Movement Disorders*. – 2012. – 27. – P. 349–356.
166. Louis, E.D. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor / E.D. Louis, J.J. Ferreira // *J Mov. Disord*. – 2010. – 25(5). – P. 534–541.
167. Madeo, G. Pathophysiology of dystonia / G. Madeo, A. Pisani // *Handb Behav Neurosci*. – 2016. – № 24. – P. 929–950.
168. Martocchia, A. Effects of escitalopram on serum BDNF levels in elderly patients with depression: a preliminary report / A. Martocchia, M. Curto, S. Scaccianoce [et al.] // *Aging Clin. Exp. Res*. – 2014. – Vol. 26, № 4. – P. 461–464.
169. Minnone, G. NGF and Its Receptors in the Regulation of Inflammatory Response / G. Minnone, F. De Benedetti, L. Bracci–Laudiero // *Int J Mol Sci*. – 2017. – 18(5). – P. 10–28.
170. Mittal, S.O. Cervical dystonia: an update on therapeutics / S.O. Mittal, A. Lenka, J. Jankovic // *Expert Opin Orphan Drugs*. – 2019. – № 7. – P. 199–209.

171. Monbaliu, K. Clinical presentation and management of dyskinetic cerebral palsy / E. Monbaliu, K. Himmelman, J-P. Lin [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2017. – 16 (9). – P. 741–749.
172. Mosley, R.L. Inflammation and adaptive immunity in Parkinson's disease. / R.L. Mosley, J.A. Hutter-Saunders, D.K. Stone [et al.] // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* – 2012. – 2 (1). – P. 81—93.
173. Norris, S.A. Clinical and Demographic Characteristics of Upper Limb Dystonia / S.A. Norris, H.A. Jinnah, Ch. Klein [et al.] // *Movement Disorders.* – 2020. – Vol. 35, № 11. – P. 2086–2090.
174. Novaretti, N. The Prevalence and Correlation of Non-motor Symptoms in Adult Patients with Idiopathic Focal or Segmental Dystonia / N. Novaretti, A.L.N. Cunha, T.C. Bezerra // *Tremor Other Hyperkinet Mov.* – 2019. – № 9. – 596 p.
175. Pablo-Fernandez, E. Dystonia / E. Pablo-Fernandez, T.T. Warner // *British Medical Bulletin.* – 2017. – Vol. 123, Is. 1. – P. 91–102.
176. Park, J. Movement Disorders Following Cerebrovascular Lesion in the Basal Ganglia Circuit / J. Park // *J Mov Disord.* – 2016. – № 9. – P. 71–79.
177. Patel, S.S. Reflexive and volitional saccades: biomarkers of Huntington disease severity and progression. / S.S. Patel, J. Jankovic, AJ. Hood [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences.* – 2012. – 313 (1–2). – P. 35–41.
178. Peterson, J.L. The role of endogenous epidermal growth factor receptor ligands in mediating corneal epithelial homeostasis / J.L. Peterson, E.D. Phelps, M.A. Doll [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2014. – Vol. 55, № 5. – P. 2870–2880.
179. Pringsheim, T. The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis / T. Pringsheim, K. Wiltshire, L. Day [et al.] // *Mov. Disord.* – 2012. – № 27. – P. 1083–1091.
180. Prudente, C.N. Systematic Review of Rehabilitation in Focal Dystonias: Classification and Recommendations / C.N. Prudente, L. Zetterberg, A. Bring [et al.] // *Movement disorders clinical practice.* – 2018. – Vol. 5. – P. 237–245.

181. Rahmani, A. Dehydroepiandrosterone stimulates nerve growth factor and brain derived neurotrophic factor in cortical neurons / A. Rahmani, A. Shoaie-Hassani, P. Keyhanvar [et al.] // *Adv. Pharmacol. Sci.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 77-98.
182. Rajan, S. Movement Disorders Emergencies / S. Rajan, B. Kaas, E. Moukheiber // *Semin Neurol.* – 2019. – Vol. 39(1). – P. 125–136.
183. Ransohoff, R.M. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration / R.M. Ransohoff // *Science.* – 2016. – Vol. 353, № 6301. – P. 777-783.
184. Raoofi, S. Etiology, diagnosis and management of oromandibular dystonia: an update for stomatologists / S. Raoofi, H. Khorshidi, M. Najafi // *J Dent (Shiraz).* – 2017. – Vol. 18. – P. 73–81.
185. Rice, J. Identification and measurement of dystonia in cerebral palsy / J. Rice, P. Skuza, F. Baker [et al.] // *Dev Med Child Neurol.* – 2017. – Vol. 59, № 12. – P. 1249–1255.
186. Ross, C.A. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics / C.A. Ross, E.H. Aylward, E. J. Wild [et al.] // *Nat. Rev. Neurol.* – 2014. – Vol. 10. – P. 204–216.
187. Sandahl, T.D. The Prevalence of Wilson's Disease: An Update / T.D. Sandahl, T.L. Laursen, D.E. Munk [et al.] // *Hepatology.* – 2020. – Vol. 71. – P. 722–732.
188. Sathiya, S. Telmisartan attenuates MPTP induced dopaminergic degeneration and motor dysfunction through regulation of α -synuclein and neurotrophic factors (BDNF and GDNF) expression in C57BL/6J mice / S. Sathiya, V. Ranju, P. Kalaivani // *Neuropharmacology.* – 2013. – Vol. 73. – P. 98–110.
189. Say, M.J. Visuomotor integration deficits precede clinical onset in Huntington's disease. / M.J. Say, R. Jones, R.I. Scahill [et al.] // *Neuropsychologia.* – 2011. – Vol. 49 (2). – P. 264–70.
190. Scassellati, C. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) / C. Scassellati, R. Zanardini, A. Tiberti [et al.] // *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry.* – 2014. – Vol. 23, № 3. – P. 7–21.

191. Schilsky, M.L. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: 2022 Practice guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. / M.L. Schilsky, E.A. Roberts, J.M. Bronstein [et al.] // *Hepatology*. – 2022. – Vol. 49, № 2. – P. 265–272.

192. Sharma, N. Neuropathology of Dystonia / N. Sharma // *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. – 2019. – Vol. 9. – 569 p.

193. Shetty, A.S. Dystonia and Parkinson's disease: what is the relationship? / A.S. Shetty, K.P. Bhatia, A.E. Lang // *Neurobiol Dis*. – 2019. – Vol. 132. – P. 462–468.

194. Sokolova, M.G. Correlation of level NGF and of results neurotrophic impact of blood serum of patients with spinal muscle atrophy of 2 type with the purpose of studying sprouting in organotypic tissue culture / M.G. Sokolova, V. A. Penniyaynen // *Proceedings of the 1-st congress of the European academy of neurology*. – Berlin, 2015. – P. 834.

195. Sokolova, M.G. Die Erforschung der Neurotrophen Regulation von Kindern mit Zerebralparese / M.G. Sokolova // *Eur Wissenschaft Abgeben Sci J*. – 2014. – № 1. – P. 20–22.

196. Sokolova, M.G. Hyperexpression of BCL-2 protein in children with cerebral palsy and localization related epilepsy / M.G. Sokolova // *The priorities of the world science: experiments and scientific debate*. – North Charleston, 2014. – P. 36–40.

197. Sokolova, M.G. Participation of protein kinase C in neurite-inhibitory effect in plasma of patients with spinal muscular atrophy type II / M.G. Sokolova, V.A. Penniyaynen, S.V. Lobzin // *Eur J Neurol*. – 2016. - Vol. 23, Suppl. S2. – P. 797.

198. Sopova, K. Dysregulation of neurotrophic and haematopoietic growth factors in Alzheimer's disease: from pathophysiology to novel treatment strategies / K. Sopova, K. Gatsiou, K. Stellos, C. Laske // *Curr. Alzheimer Res*. – 2014. – Vol. 11, № 1. – P. 27–39.

199. Spasmodic Dysphonia: A Review. Part 2: Characterization of Pathophysiology / J.M. Hintze, CL. Ludlow, SF. Bansberg [et al.] // *Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2017. – 157(4). – 558 p.

200. Stenson, P.D. The Human Gene Mutation Database (HGMD®): optimizing its use in a clinical diagnostic or research setting / P.D. Stenson, M. Mort, E.V. Ball [et al.] // *Hum Genet.* – 2020. – № 139. – P. 1197–207.
201. Sun, X.L. The proform of glia cell line-derived neurotrophic factor: a potentially biologically active protein / X.L. Sun, B.Y. Chen, L. Duan // *Mol. Neurobiol.* – 2014. – Vol. 67, № 2. – P. 1134–1140.
202. Svenningsson, P. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment / P. Svenningsson, E. Westman, C. Ballard, D. Aarsland // *Lancet Neurol.* – 2012. – № 11. – P. 697–707.
203. Svetozarskiy, S.N. Contrast sensitivity and color vision as biomarkers of the preclinical stage of neurodegeneration in Huntington's disease. / S.N. Svetozarskiy // *Sovremennye tehnologii v medicine.* – 2019. – 11(2). – P 77–85.
204. Tian, T. Potential role of retina as a biomarker for progression of Parkinson's disease / T. Tian, X.-H. Zhu, Y.-H. Liu // *International Journal of Ophthalmology.* – 2011. – 4 (4). – P. 433–438.
205. Tiwari, S.K. Peptide therapeutics in neurodegenerative disorders / S.K. Tiwari, R.K. Chaturvedi // *Curr. Med. Chem.* – 2014. – Vol.21, № 23. – P. 2610–2631.
206. Torres-Russotto, D. Focal Dystonias of the Hand and Upper Extremity / D. TorresRussotto, J.S. Perlmutter // *Hand Surg Am.* – 2008. – 33(9). – P. 1657–1658.
207. Tozzi, A. Alpha-Synuclein Produces Early Behavioral Alterations via Striatal Cholinergic Synaptic Dysfunction by Interacting With GluN2D N-Methyl-D-Aspartate Receptor Subunit / A. Tozzi, A. Iure, V. Bagetta [et al.] // *Biol Psychiatry.* – 2016. – 79(5). – P. 402–414.
208. Trompetto, C. Spastic dystonia in stroke subjects: prevalence and features of the neglected phenomenon of the upper motor neuron syndrome / C. Trompetto, A. Currà, L. Puce [et al.] // *Clin Neurophysiol.* – 2019. – 130(4). – P. 521–527.
209. Turner, T.H. Turner Behavioral measures of saccade latency and inhibition in manifest and premanifest Huntington's disease / T.H. Turner, J. Goldstein, LM. Hamilton [et al.] // *Journal of Motor Behavior.* – 2011. – 43 (4). – P. 295–302.

210. Umemura, A. Baseline Plasma C-Reactive Protein Concentrations and Motor Prognosis in Parkinson Disease [Electronic resource] / A. Umemura, T. Oeda, K. Yamamoto [et al.] // PLoS One. – 2015. – 10(8). - 0136722. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136722>.

211. Van der Kolk, N.M. BDNF polymorphism associates with decline in set shifting in Parkinson's disease / N.M. Van der Kolk, A.D. Speelman, M. van Nimwegen [et al.] // Neurobiol. Aging. – 2015. – Vol. 36, № 3. – P. 16–20.

212. Vegda, M. Bupropion-Induced Dystonia in a Patient with Parkinson's Disease / M. Vegda, S. Panda // J Mov Disord. – 2020. – 13(3). – P. 241–243.

213. Wang, N. Puerarin protected the brain from cerebral ischemia injury via astrocyte apoptosis inhibition / N. Wang, Y. Zhang, L. Wu [et al.] // Neuropharmacology. – 2014. – Vol. 79. – P. 282–289.

214. Wang, F. Distribution and expression of brain-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, and neurotrophic factor-3 in refractory epilepsy-associated focal cortical dysplasia / F. Wang, Y. Lin, D. Kang [et al.] // Clin. Neuropathol. – 2017. – Vol. 36, № 5. – P. 233–239.

215. Williams-Gray, C.H. ICICLE-PD study group. Serum immune markers and disease progression in an incident Parkinson's disease cohort (ICICLE-PD) / C.H. Williams-Gray, R. Wijeyekoon, A.J. Yarnall [et al.] // Movement Disorders. – 2016. – 31(7). – P. 995-1003.

216. Wolters, E.Ch. Parkinsonism and related disorders / E.Ch. Wolters, T. van Laar, H.W. Berendse // Amsterdam. – 2007. – 576 p.

217. Yuan, D. Macrophage exosomes as natural nanocarriers for protein delivery to inflamed brain / D. Yuan, Y. Zhao, W.A. Banks [et al.] // Biomaterials. – 2017. – № 142. – P. 1–12.

218. Yelnik, J. Functional Anatomy of the Basal Ganglia / J. Yelnik // Mov. Disord. – 2002. – Vol. 17, Suppl. 3. – P. 15–21.

219. Zieqenhorn, A.A. Serum neurotrophins - a study on the time course and influencing factors in a large old age sample / A.A. Zieqenhorn, O. Schulte-Herbrüggen, H. Danker-Hopfe [et al.] // *Neurobiol. Aging*. – 2007. – Vol. 28, № 9. – P. 1436–1445.

220. Zoons, E. Structural, functional and molecular imaging of the brain in primary focal dystonia-a review / E. Zoons, J. Booij, A.J. Nederveen [et al.] // *NeuroImage*. – 2011. – 56(3). – P. 1011–1020.

221. Zurowski, M. Psychiatric comorbidities in dystonia: emerging concepts / M. Zurowski, W.M. McDonald, S. Fox [et al.] // *Mov Disord*. – 2013. – 28. – P. 914–920.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (HADS)

Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (The hospital Anxiety and Depression Scale Zigmond A.S., Snaith R.P.) разработана для первичного выявления депрессии и тревоги в условиях общей медицинской практики. Шкала HADS для определения уровня тревоги и депрессии не вызывает затруднений у пациента и не требует продолжительного времени на заполнение и интерпретацию результатов. Шкала HADS предназначена для того, чтобы помочь врачу лучше понять эмоциональное состояние и самочувствие пациента.

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа. Выберите тот из ответов, который соответствует Вашему состоянию, а затем просуммируйте баллы в каждой части.

Часть I (оценка уровня ТРЕВОГИ)

1. Я испытываю напряжение, мне не по себе
 - 3 - все время
 - 2 - часто
 - 1 - время от времени, иногда
 - 0 - совсем не испытываю
2. Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться
 - 3 - определенно это так, и страх очень велик
 - 2 - да, это так, но страх не очень велик
 - 1 - иногда, но это меня не беспокоит
 - 0 - совсем не испытываю
3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове
 - 3 - постоянно
 - 2 - большую часть времени
 - 1 - время от времени и не так часто
 - 0 - только иногда
4. Я легко могу присесть и расслабиться
 - 0 - определенно, это так
 - 1 - наверно, это так
 - 2 - лишь изредка, это так
 - 3 - совсем не могу

5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь
 - 0 - совсем не испытываю
 - 1 - иногда
 - 2 - часто
 - 3 - очень часто
6. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться
 - 3 - определенно, это так
 - 2 - наверно, это так
 - 1 - лишь в некоторой степени, это так
 - 0 - совсем не испытываю
7. У меня бывает внезапное чувство паники
 - 3 - очень часто
 - 2 - довольно часто
 - 1 - не так уж часто
 - 0 - совсем не бывает

Часть II (оценка уровня ДЕПРЕССИИ)

1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство
 - 0 - определенно, это так
 - 1 - наверное, это так
 - 2 - лишь в очень малой степени, это так
 - 3 - это совсем не так
2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное
 - 0 - определенно, это так
 - 1 - наверное, это так
 - 2 - лишь в очень малой степени, это так
 - 3 - совсем не способен
3. Я испытываю бодрость
 - 3 - совсем не испытываю
 - 2 - очень редко
 - 1 - иногда
 - 0 - практически все время
4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно
 - 3 - практически все время
 - 2 - часто
 - 1 - иногда
 - 0 - совсем нет
5. Я не слежу за своей внешностью
 - 3 - определенно, это так
 - 2 - я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
 - 1 - может быть, я стал меньше уделять этому времени
 - 0 - я слежу за собой так же, как и раньше

6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения

- 0 - точно так же, как и обычно
- 1 - да, но не в той степени, как раньше
- 2 - значительно меньше, чем обычно
- 3 - совсем так не считаю

7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы

- 0 - часто
- 1 - иногда
- 2 - редко
- 3 - очень редко

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность).

Интерпретация результатов:

При интерпретации результатов учитывается суммарный показатель по каждой подшкале, при этом выделяются 3 области его значений:

0-7 – норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии),

8-10 – субклинически выраженная тревога/депрессия,

11 и выше – клинически выраженная тревога/депрессия.

Приложение Б

Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)

Краткая шкала оценки психического статуса (англ. Mini-mental State Examination, MMSE) используется для скрининга возможных когнитивных нарушений, в частности, деменции.

Шкала была разработана в 1975 г., в последующие годы в нее были внесены изменения. MMSE также используют для оценки изменений, произошедших при развитии болезни либо под воздействием терапии.

Для прохождения теста обычно необходимо около 10 мин, в ходе которых происходит краткая оценка арифметических способностей человека, его памяти и ориентирования.

Итоговый балл выводится путем суммирования результатов по каждому из пунктов. Максимальное количество, которое можно набрать в этом тесте, составляет 30 баллов, что соответствует оптимальному состоянию когнитивных функций.

Чем ниже итоговый балл, тем более выражен когнитивный дефицит.

Результаты теста могут трактоваться следующим образом:

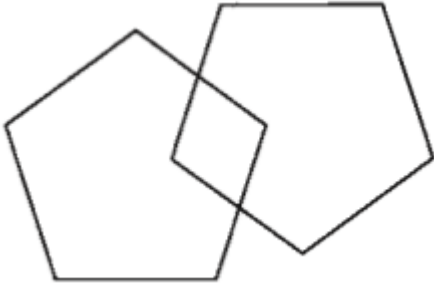
28–30 баллов – нет нарушений когнитивных функций;

24–27 баллов – предметные когнитивные нарушения;

20–23 балла – деменция легкой степени выраженности;

11–19 баллов – деменция умеренной степени выраженности;

0–10 баллов – тяжелая деменция.

| Проба | Оценка |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 1. Ориентировка во времени: Назовите дату (число, месяц, год, день недели, время года) | 0 - 5 |
| 2. Ориентировка в месте: Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, этаж) | 0 - 5 |
| 3. Восприятие: Повторите три слова: карандаш, дом, копейка | 0 - 3 |
| 4. Концентрация внимания и счет: Серийный счет ("от 100 отнять 7") - пять раз либо: Произнесите слово "земля" наоборот | 0 - 5 |
| 5. Память Припомните 3 слова (см. пункт 3) | 0 - 3 |
| 6. Речь: Показываем ручку и часы, спрашиваем: "как это называется?" Просим повторить предложение: "Никаких если, и или но" | 0 - 3 |
| Выполнение 3-этапной команды: "Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол" | 0 - 3 |
| Чтение: "Прочтите и выполните" 1. Закройте глаза 2. Напишите предложение | 0 - 2 |
| 3. Срисуйте рисунок (*см. ниже)  | 0 - 1 |
| Общий балл: | 0-30 |

Приложение В

Модифицированная шкала Рэнкина (Modified Rankin Scale – mRS)

Доктор Джон Рэнкин из клиники Стобхилл, Глазго, в 1957 г. разработал пятибалльный универсальный инструмент оценки независимости и инвалидизации неврологических пациентов, далее именем этого врача была названа реабилитационная шкала, активно используемая в медицинской реабилитации и сейчас.

Модифицированная шкала Рэнкина (Modified Rankin Scale – mRS) претерпела ряд изменений, появился нулевой балл для «бессимптомных» пациентов, крайняя модификация шкалы была в 2008 г.

Шкала Рэнкина позволяет оценить степень инвалидизации:

0. Нет симптомов.

1. Отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов: способен выполнять все повседневные обязанности.

2. Легкое нарушение жизнедеятельности: неспособен выполнять некоторые прежние обязанности, однако справляется с собственными делами без посторонней помощи.

3. Умеренное нарушение жизнедеятельности: требуется некоторая помощь, однако способен ходить без посторонней помощи.

4. Выраженное нарушение жизнедеятельности: неспособен ходить без посторонней помощи, неспособен справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи.

5. Тяжелое нарушение жизнедеятельности: прикован к постели, недержание мочи и кала, требует постоянной помощи и присмотра персонала.

Первая степень предполагает отсутствие признаков инвалидности, большой

в состоянии выполнять без посторонней помощи все действия по уходу за собой. Однако это не исключает у больного наличия мышечной слабости, расстройств чувствительности, нарушений речи или других неврологических функций. Эти нарушения выражены в незначительной степени и не ведут к ограничению активности.

Вторая степень предполагает наличие легких признаков инвалидности, но больной в состоянии ухаживать за собой без посторонней помощи. Например, не может вернуться к прежней работе, но способен обслуживать себя без постороннего присмотра.

Третья степень предполагает умеренно выраженные признаки инвалидности, больной нуждается в некоторой посторонней помощи при одевании, гигиеническом уходе за собой; больной не в состоянии внятно читать или свободно общаться с окружающими. Больной может пользоваться ортопедическими приспособлениями или тростью.

Четвертая степень предполагает наличие выраженных признаков инвалидности. Больной не в состоянии ходить и ухаживать за собой без посторонней помощи, он нуждается в круглосуточном присмотре и в ежедневной посторонней помощи. При этом он в состоянии самостоятельно или при минимальной помощи со стороны выполнять какую-то часть мероприятий по уходу за собой.

Пятая степень предполагает сильно выраженные признаки инвалидности. Больной прикован к постели, неопрятен и нуждается в постоянном уходе и наблюдении.

Приложение Г

Индекс мобильности Ривермидт (Rivermead mobility index - RMI)

Методика предназначена для клинической оценки мобильности пациента.

Значение индекса мобильности Ривермидт соответствует сумме баллов, полученных за каждый положительный ответ в отношении данного пациента.

| № | Навык | Оценка |
|----|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Поворот в постели | Может повернуться со спины на бок без помощи. |
| 2 | Переход в положение сидя | Может самостоятельно сесть на край постели. |
| 3 | Равновесие сидя | Может сидеть более 10 сек. на краю постели. |
| 4 | Самостоятельное вставание | Может встать с любого стула менее чем за 15 сек и стоять более 15 сек можно с помощью. |
| 5 | Самостоятельное стояние | Сам стоит более 10 сек без опоры. |
| 6 | Перемещение | Сам, может и с пассивной опорой, перемещается с кровати на стул и обратно. |
| 7 | Ходьба по комнате | Сам, не возбраняются приспособления (ходунки, ортезы и т.д.), может пройти более 10 метров. |
| 8 | Подъем по лестнице | Без посторонней помощи может преодолеть лестничный пролет. |
| 9 | Ходьба вне квартиры | Может ходить по тротуару без посторонней помощи. |
| 10 | Ходьба по комнате без пособий | Может пройти более 10 метров в квартире без каких-либо пособий. |

| | | |
|----|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 11 | Поднятие предметов с пола | Может пройти более 5 метров, поднять предмет и вернуться. |
| 12 | Ходьба вне квартиры по пересеченной местности | Может сам ходить по траве, гравию. |
| 13 | Прием ванны | Самостоятельно может зайти в ванну (душевую), помыться и выйти. |
| 14 | Подъем и спуск на 4 ступени | Может без пособий (в том числе перил) подняться на 4 ступени и спуститься. |
| 15 | Бег | Может пробежать более 10 метров не прихрамывая за 4 секунды (можно быстрой ходьбой). |

Значение индекса может составлять от 0 (невозможность самостоятельного выполнения каких-либо произвольных движений) до 15 (возможность пробежать 10 метров).



**Федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Северо-Западный
государственный медицинский университет
имени И.И. Мечникова"
Министерства здравоохранения
Российской Федерации**

(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Минздрава России)

191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41
ОКПО 30625447, ОКАТО 40298564000,
ОГРН 1117847434990, ИНН 7842461679, КПП 784201001
ОКВЭД 85.22; 86; 72.19; 84.21
тел.: (812) 303-50-00, факс: (812) 303-50-35,
e-mail: rectorat@szgmu.ru
www.szgmu.ru

№ _____

На _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по клинической работе,
главный врач клиник
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Северо-Западный государственный
медицинский университет
им. И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
кандидат медицинских наук, доцент



Латария Э.Л.

« 19 » _____ 09 _____ 2022 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в лечебный процесс неврологического отделения № 2 (12-3) больницы им. Петра Великого клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации результатов кандидатской диссертации на тему: «Клинико-патогенетическая диагностика нейровоспаления при наследственных экстрапирамидных заболеваниях» аспиранта Шавурова Вадима Александровича.

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председатель – заместитель главного врача по терапии Гомонова В.В. и и.о. заведующего неврологическим отделением № 2 (12-3) врач-невролог Фомина Е.Б. удостоверяем, что результаты диссертации на тему: «Клинико-патогенетическая диагностика нейровоспаления при наследственных экстрапирамидных заболеваниях» аспиранта Шавурова В.А. кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова внедрены в лечебную работу неврологического отделения №2 (12-3) больницы им. Петра Великого.

Заместитель главного врача по терапии

Гомонова В.В.

И.о. Заведующего неврологическим отделением №2 (12-3)

Фомина Е.Б.



**Федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Северо-Западный
государственный медицинский университет
имени И.И. Мечникова"
Министерства здравоохранения
Российской Федерации**

(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Минздрава России)

191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41
ОКПО 30625447, ОКАТО 40298564000,
ОГРН 1117847434990, ИНН 7842461679, КПП 784201001
ОКВЭД 85.22; 86; 72.19; 84.21
тел.: (812) 303-50-00, факс: (812) 303-50-35,
e-mail: rectorat@szgmu.ru
www.szgmu.ru

№ _____

На _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по клинической работе,
главный врач клиник
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Северо-Западный государственный
медицинский университет
им. И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации

кандидат медицинских наук, доцент



Латария Э.Л.

27.04.18 09

20 22 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в лечебный процесс клиничко-диагностического центра клиники им. Э.Э.Эйхвальда федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации результатов кандидатской диссертации на тему: «Клиничко-патогенетическая диагностика нейровоспаления при наследственных экстрапирамидных заболеваниях» аспиранта Шавурова Вадима Александровича.

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председатель – заместитель главного врача по клинике им. Э.Э. Эйхвальда Манушина Е.А. и заместитель главного врача по терапии Гомонова В.В. удостоверяем, что результаты диссертации на тему: «Клиничко-патогенетическая диагностика нейровоспаления при наследственных экстрапирамидных заболеваниях» аспиранта Шавурова В.А. кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова внедрены в лечебную работу клиничко-диагностического центра клиники им. Э.Э. Эйхвальда.

Заместитель главного врача
клинике им. Э.Э. Эйхвальда

Заместитель главного врача по терапии

Манушина Е.А.

Гомонова В.В.



**Федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Северо-Западный
государственный медицинский университет
имени И.И. Мечникова"
Министерства здравоохранения
Российской Федерации**

(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Минздрава России)

191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41
ОКПО 30625447, ОКАТО 40298564000,
ОГРН 1117847434990, ИНН 7842461679, КПП 784201001
ОКВЭД 85.22; 86; 72.19; 84.21
тел.: (812) 303-50-00, факс: (812) 303-50-35,
e-mail: rectorat@szgmu.ru
www.szgmu.ru

№ _____

На _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Северо-Западный государственный
медицинский университет
им. И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор

Артюшкин С.А.

20 22 г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в учебный процесс кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова терапевтического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации результатов кандидатской диссертации на тему: «Клинико-патогенетическая диагностика нейровоспаления при наследственных экстрапирамидных заболеваниях» аспиранта Шавурова В. А.

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председатель - декан терапевтического факультета д.м.н. профессор Разнатовский К.И., заведующий кафедрой неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова д.м.н. доцент Голдобин В.В. и заведующий учебной частью кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова к.м.н. Зуев А.А. удостоверяем, что результаты диссертации очного аспиранта кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Шавурова В.А. на тему: «Клинико-патогенетическая диагностика нейровоспаления при наследственных экстрапирамидных заболеваниях» внедрены в лекции кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова для врачей-слушателей циклов общего усовершенствования, профессиональной переподготовки по специальности «неврология», тема: «Патология экстрапирамидной системы. Паркинсонизм»; «Вторичный паркинсонизм»; «Гепатоцеребральная дистрофия», и практические занятия для студентов и клинических ординаторов по теме: «Заболевания экстрапирамидной нервной системы».

Декан терапевтического факультета,
д.м.н. профессор

Разнатовский К.И.

Заведующий кафедрой неврологии
им. акад. С.Н. Давиденкова, д.м.н. доцент

Голдобин В.В.

Заведующий учебной частью кафедры неврологии
им. акад. С.Н. Давиденкова, к.м.н.

Зуев А.А.