Том 8. № 1 2014
www.annaly-nevrologii.ru
ISSN 2409-2533

Анналы клинической и экспериментальной НЕВРОЛОГИИ

1

Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Факторы риска сосудистых заболеваний головного мозга в г. Ульяновске
Церебральная перфузия при стенозах ВСА
Неврологические проявления B_{12}-дефицитной анемии
Динамика фМРТ и ДТ-МРТ при ремиттирующем РС
Окисляемость липопротеинов крови при инсульте

Экспериментальная неврология

Современные модели болезни Альцгеймера

Фундаментальная неврология

Экспрессия Pgp в клетках HBE при перинатальной гипоксии-ишемии

Технологии

Принципы мониторинга внутричерепного давления

Научный обзор

Статины и ишемический инсульт

Клинический разбор

Диссекция внутренней сонной артерии

Кафедра

Отдел клинической физиологии и патологии нервной системы
ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»

КОРТЕКСИН®

Работу мозга – в здоровое русло

Показания к применению

- нарушения мозгового кровообращения
- черепно-мозговая травма и ее последствия
- энцефалопатии различного генеза
- когнитивные нарушения (расстройства памяти и мышления)
- острые и хронические энцефалиты и энцефаломиелиты
- эпилепсия
- астенические состояния (надсегментарные вегетативные расстройства)
- снижение способности к обучению
- задержка психомоторного и речевого развития у детей
- различные формы детского церебрального паралича.

Телефон горячей линии:
8-800-333-43-76
(звонок по России бесплатный)

www.geropharm.ru

ГЕРОФАРМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

Рег. номер ЛСР-003190/09 от 27.04.2009

Журнал Научного совета по неврологии Российской Федерации
ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН

Главный редактор

З.А. Суслина – *академик РАН*

Заместители главного редактора

С.Н. Иллариошкин – *д.м.н., проф.*
М.А. Пирадов – *д.м.н., проф., член-корреспондент РАМН*

Ответственные секретари

Е.В. Гнедовская – *к.м.н.*
В.М. Пивоварова – *к.м.н.*

Редакционная коллегия

Г.Н. Авакян – *д.м.н., проф.*
Ю.Я. Варакин – *д.м.н., проф.*
И.А. Завалишин – *д.м.н., проф.*
Л.А. Калашникова – *д.м.н., проф.*
В.Г. Скребицкий – *д.б.н., проф., член-корреспондент РАН и РАМН*
Н.Н. Яхно – *д.м.н., проф., академик РАН*
Н.Н. Боголепов – *д.м.н., проф., академик РАН*
Т.С. Гулевская – *д.м.н., проф.*
А.С. Кадыков – *д.м.н., проф.*
В.Н. Корниенко – *д.м.н., проф., академик РАН*
М.М. Танашян – *д.м.н., проф.*

Редакционный совет

Г.Н. Бельская – *д.м.н., проф.*
М.Ф. Исмагилов – *д.м.н., проф.*
Л.Б. Лихтерман – *д.м.н., проф.*
К.В. Лядов – *д.м.н., проф., член-корреспондент РАМН*
М.М. Одинак – *д.м.н., проф., член-корреспондент РАМН*
С.В. Прокопенко – *д.м.н., проф.*
А.А. Скоромец – *д.м.н., проф., академик РАН*
И.Д. Столяров – *д.м.н., проф.*
Л.Г. Хаспеков – *д.б.н.*
В.П. Чехонин – *д.м.н., проф., академик РАН*
А.И. Григорьев – *д.м.н., проф., академик РАН*
Е.И. Гусев – *д.м.н., проф., академик РАН*
С.А. Лимборская – *д.б.н., проф.*
В.В. Машин – *д.м.н., проф.*
П.И. Пилипенко – *д.м.н., проф.*
В.И. Скворцова – *д.м.н., проф., член-корреспондент РАМН*
А.И. Федин – *д.м.н., проф.*
Л.А. Черникова – *д.м.н., проф.*
В.И. Шмырев – *д.м.н., проф.*

Editor-in-Chief

Professor Z.A. Suslina – *D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences*

Vice Editors

Professor S.N. Illarioshkin – *D.Med.Sci*
Professor M.A. Piradov – *D.Med.Sci, corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences*

Executive Editors

E.V. Gnedovskaya – *Ph.D.*
V.M. Pivovarova – *Ph.D.*

Editorial Board

Professor G.N. Avakyan – *D.Med.Sci*
Professor Yu.Ya. Varakin – *D.Med.Sci*
Professor I.A. Zavalishin – *D.Med.Sci*
Professor L.A. Kalashnikova – *D.Med.Sci*
Professor V.G. Skrebitskiy – *D.Biol.Sci, corresponding member of the Russian Academy of Sciences and corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences*
Professor N.N. Yakhno – *D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences*
Professor N.N. Bogolepov – *D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences*
Professor T.S. Gulevskaya – *D.Med.Sci*
Professor A.S. Kadykov – *D.Med.Sci*
Professor V.N. Korniyenko – *D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences*
Professor M.M. Tanashyan – *D.Med.Sci*

Editorial Council

Professor G.N. Belskaya – *D.Med.Sci*
Professor M.F. Ismagilov – *D.Med.Sci*
Professor L.B. Likhterman – *D.Med.Sci*
Professor K.V. Lyadov – *D.Med.Sci, corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences*
Professor M.M. Odinak – *corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences*
Professor S.V. Prokopenko – *D.Med.Sci*
Professor A.A. Skoromets – *D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences*
Professor I.D. Stolyarov – *D.Med.Sci*
L.G. Khaspekov – *D.Biol.Sci*
Professor V.P. Chekhonin – *D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences*
Professor A.I. Grigoryev – *D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences*
Professor Ye.I. Gusev – *D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences*
Professor S.A. Limborskaya – *D.Med.Sci*
Professor V.V. Mashin – *D.Med.Sci*
Professor P.I. Pilipenko – *D.Med.Sci*
Professor V.I. Skvortsova – *D.Med.Sci, corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences*
Professor A.I. Fedin – *D.Med.Sci*
Professor L.A. Chernikova – *D.Med.Sci*
Professor V.I. Shmyrev – *D.Med.Sci*

Анналы
клинической и экспериментальной
НЕВРОЛОГИИ
Annals of clinical and experimental neurology

Том 8. № 1 2014
www.annaly-nevrologii.ru

УЧРЕДИТЕЛИ: ФГБУ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ» РАМН и ЗАО «РКИ СОВЕРО ПРЕСС».
© Издатель ЗАО «РКИ Соверо пресс». Президент: В.Б. Тараторкин. Генеральный директор: Е.М. Акимова,
отдел развития и распространения: К.А. Бабаскина, арт-директор: Е.В. Анферова, редакторы: М.И. Лаптева, С.М. Сосновская, технический редактор: А.В. Калгушкина.
Россия, 125130 Москва, 4-й Новоподмосковный пер., д. 4. Тел./факс: +7 (499) 159-98-47, e-mail: soveropress@bk.ru, **www.annaly-nevrologii.ru**, www.soveropress.ru
Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия 16 февраля 2007 года. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-27224.
Решением президиума ВАК РФ журнал включен в перечень периодических изданий, рекомендованных для публикации работ соискателей ученых степеней.
Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.
Инструкция для авторов размещена на сайте **www.annaly-nevrologii.ru** Плата с аспирантов за публикации не взимается.
Рукописи и иллюстрации не возвращаются. За содержание рекламных публикаций ответственность несет рекламодатель.
Журнал рецензируемый, выходит 4 раза в год, тираж до 4 100 экз.
Подписка в редакции и на сайте. Подписной индекс в каталоге «Пресса России»: 11878 (на год), 29662 (на полгода).
На 1-й с. обложки: фрагменты рисунка 2 из статьи С.Н. Куликовой, А.В. Переседовой, М.В. Кротенковой и др. (с. 24)

В номере:

Оригинальные статьи 4

Клиническая неврология

Факторы риска сосудистых заболеваний головного мозга по данным скрининга популяции среднего возраста г. Ульяновска

В.В. Машин, Л.А. Белова, Л.В. Сапрыгина, М.А. Кравченко, Ю.Я. Варакин, Е.В. Гнедовская, З.А. Суслина – ФГБУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Трансформация церебральной перфузии при стенозах внутренних сонных артерий после хирургической реваскуляризации 10

А.Н. Сергеева, Р.Н. Коновалов, Д.В. Сергеев, А.С. Суслин, С.И. Скрылев, М.В. Кротенкова, М.А. Пирадов – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

О неврологических проявлениях B_{12}-дефицитной анемии 17

Г.В.Зырина – ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России

Динамическое исследование реорганизации коры и структуры проводящих путей при ремиттирующем рассеянном склерозе с парезом кисти 22

С.Н. Куликова, А.В. Переседова, М.В. Кротенкова, В.В. Брюхов, О.В. Трифонова, И.А. Завалишин – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Окисляемость липопротеинов крови у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения 30

Т.Н. Федорова, М.Ю. Максимова, Ю.Я. Варакин, Г.В. Горностаева, А.А. Логвиненко, Е.В. Гнедовская, З.А. Суслина – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Экспериментальная неврология 34

Особенности применения *in vitro*, *in silico* и трансгенных моделей болезни Альцгеймера

В.В. Колобов, З.И. Сторожева – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН; ФГБУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ (Москва)

Фундаментальная неврология 40

Экспрессия Pgp в клетках нейроваскулярной единицы при перинатальном гипоксически-ишемическом повреждении головного мозга

А.В. Моргун, Т.Е. Таранушенко, Н.А. Малиновская, О.С. Окунева, С.И. Устинова, Л.Н. Карпова, А.Б. Салмина, Е.А. Пожиленкова, Д.И. Лалетин, О.В. Фролова, Н.В. Реушева, Л.В. Труфанова – Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Технологии 44

Принципы мониторинга внутричерепного давления

В.В. Крылов, С.С. Петриков, А.А. Солодов – Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (Москва)

Научный обзор 49

Статины в профилактике и лечении ишемического инсульта

А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Клинический разбор 56

Клинические проявления диссекции внутренней сонной артерии

Л.А. Калашникова, Л.А. Добрынина – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Кафедра 61

Отдел клинической физиологии и патологии нервной системы ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»

С.М. Кузнецова, И.Н. Карабань, Н.Ю. Бачинская

Том 8. № 1 2014
www.annaly-nevrologii.ru

Факторы риска сосудистых заболеваний головного мозга по данным скрининга популяции среднего возраста г. Ульяновска

В.В. Машин, Л.А. Белова, Л.В. Сапрыгина, М.А. Кравченко, Ю.Я. Варакин, Е.В. Гнедовская, З.А. Суслина

ФГБУ ВПО «Ульяновский государственный университет»;
ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Планирование и оценка эффективности лечебно-профилактических мероприятий по снижению бремени цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) невозможны без достоверной информации об основных эпидемиологических показателях болезней этой группы и их факторов риска (ФР). Целью исследования стало изучение распространенности факторов риска ЦВЗ среди населения в возрасте 40–59 лет. В рамках сплошного скрининга открытой популяции унифицированное обследование прошли 157 мужчин и 343 женщины. Получены данные о распространенности следующих ФР: отягощенная наследственность по болезням системы кровообращения – 17%, артериальная гипертония – 47%, ишемическая болезнь сердца – 9%, сахарный диабет – 3,4%, мерцательная аритмия – 1,8%, транзиторные ишемические атаки – 1,4%, гипертонические церебральные кризы – 5,6%. Также оценивались поведенческие ФР – курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность. Показаны различия в частоте выявления ФР в зависимости от пола, возраста, уровня образования. Представленные данные подтверждают необходимость повышения эффективности проведения профилактических мероприятий среди лиц вышеназванного возраста и могут быть использованы для их планирования и оценки эффективности.

Ключевые слова: факторы риска, цереброваскулярные заболевания, эпидемиология, артериальная гипертония, инсульт, транзиторная ишемическая атака, гипертонический криз, профилактика.

Введение

Проблема сосудистых заболеваний головного мозга имеет исключительную социальную значимость [9]. Ведущее значение в снижении заболеваемости, смертности и инвалидизации населения принадлежит первичной профилактике, включающей коррекцию основных регулируемых факторов риска (ФР) [10]. В настоящее время под ФР развития заболевания понимают различные клинические, биохимические, поведенческие и другие характеристики, свойственные отдельному человеку (или отдельным популяциям), а также внешние воздействия, указывающие на повышенную опасность развития определенного заболевания [11]. Показано, что внедрение профилактических методов лечения и мер по уменьшению воздействия ФР на здоровье населения, способствовали значительному снижению в течение последних 40 лет показателей заболеваемости во многих странах мира [15]. Однако уровни смертности и инвалидности от цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) остаются высокими. Планирование и оценка эффективности лечебно-профилактических мероприятий по снижению бремени ЦВЗ невозможна без достоверной информации об основных эпидемиологических показателях этой группы болезней и их факторов риска [2]. Распространенность острых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) резко возрастает в 2,5–3 раза, начиная с возрастной группы 40–49 лет [3]. Изучение возможностей профилактики ЦВЗ в этой и следующей возрастных группах представляется наиболее актуальным, в связи с тем, что, с одной стороны, уже можно ожидать значительную распространенность и степень выраженности ФР, а с другой – коррекция ФР, выявленных на ранних стадиях патологического процесса, считается наиболее эффективной. Представленные данные получены во время популяционного исследования в г. Ульяновске, проводимого в рамках проекта Международной ассоциации неврологии и нейронаук (МАНН) по исследованию факторов риска, клиники и прогностической значимости начальных проявлений ЦВЗ. **Основной целью** проекта является разработка рекомендаций по совершенствованию системы профилактики нарушений мозгового кровообращения в условиях лечебных учреждений первичного звена здравоохранения.

Материалы и методы

Проведено одномоментное эпидемиологическое исследование – сплошной скрининг открытой популяции (мужчин и женщин 40–59 лет, проживающих на территории двух терапевтических врачебных участков на базе ГУЗ Городских поликлиник № 1 и № 2 г. Ульяновска.

Выявлялись и анализировались следующие факторы риска ЦВЗ: 1) немодифицируемые – возраст, пол, наследственная отягощенность в отношении болезней системы кровообращения (БСК); 2) поведенческие – курение, употребление алкоголя недостаточная физическая активность, избыточная масса тела, применение оральных контрацептивов; 3) БСК – сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертония (АГ), транзиторные ишемические атаки (ТИА), гипертонические церебральные кризы (ГЦК). Выявление ФР осуществлялось в ходе скрининга популяции с применением специальных вопросников (Роуза, «Научного центра нев-

рологии» РАМН), определения роста и веса обследуемого – вычисление индекса Кетле), проведения ЭКГ. Использовались также данные анамнеза и анализировались медицинские документы.

Статистическая обработка производилась с помощью пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, США). Количественные данные описаны с помощью медианы и квартилей, качественные данные представлены в виде абсолютных значений, процентов и долей. Сравнение групп по качественным показателям выполнялось с помощью точного двустороннего критерия Фишера в зависимости от числа наблюдений. Для всех критериев и тестов различия признавались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

На исследуемых участках проживает 578 мужчин и 830 женщин в возрастной группе 40–59 лет. Из них обследовано 500 лиц: 157 мужчин и 343 женщины, средний возраст – 52 (46; 56) года.

Активность женщин по явке на обследование статистически значимо ($p<0,01$) превышала мужскую (рис. 1). Мужчины чаще отказывались от проведения исследования, ссылаясь на нежелание заниматься своим здоровьем, занятость, отсутствие причин для беспокойства о своем здоровье, бесполезностью наблюдения у врачей.

В современной России распространенность основных ССЗ чрезвычайно высока у работников непроизводственной сферы и сопоставима с таковой у лиц, занятых тяжелым физическим трудом, а также на официально признанных вредных промышленных производствах [13].

Разделение обследованных лиц по занятости представлено на рис. 2.

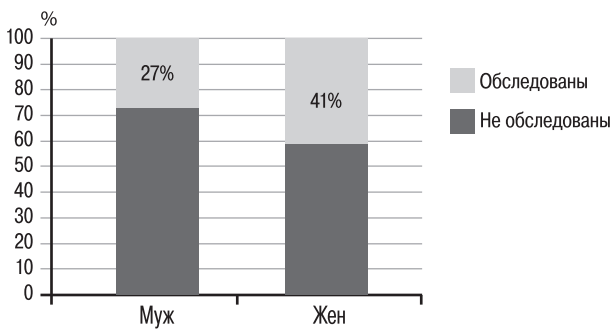


рис. 1: Доля мужчин и женщин, откликнувшихся на приглашение пройти обследование.

рис. 2: Занятость обследованного населения.

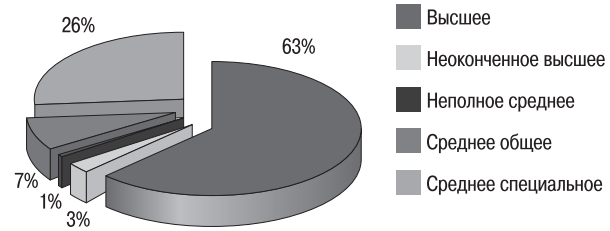


рис. 3: Распределение обследованных лиц по уровню образования.

Среди обследованных нами лиц преобладали работающие.

Уровень образования влияет на информированность человека и позволяет предполагать более сознательное его отношение к своему здоровью [8].

Проведена оценка распределения обследованных лиц в зависимости от уровня образования (рис. 3).

В нашей когорте преобладали лица с высшим образованием. Лица со средним и неполным высшим образованием чаще отказывались от участия в исследовании, мотивируя свое нежелание заниматься здоровьем в связи с большой занятостью, непониманием смысла проведения исследования, отсутствием острых состояний и заболеваний, ведущих к нарушению трудоспособности.

По данным ВОЗ, здоровье на 20–22% зависит от генетических факторов. В исследуемой группе проанализирована отягощенность наследственности по наличию в анамнезе у ближайших родственников БСК (инфаркты, инсульты) и АГ (рис. 4).

Отягощенный наследственный анамнез по развитию БСК у родственников в возрасте до 60 лет был выявлен у 85 лиц (17%). Наличие БСК у родителей, братьев, сестер в возрасте после 60 лет определено у 166 (33%) чел.

Склонность к повышенным цифрам АД у родственников в возрасте до 60 лет была известна 170 (34%) лицам из всех обследованных. АГ у родственников, выявленная в возрасте после 60 лет, зарегистрирована у 143 (29%) лиц.

17 (3,4%) мужчин и женщин не смогли предоставить данные о наследственности по различным причинам: ранняя смерть родителей, отсутствие информации о родителях и кровных родственниках.

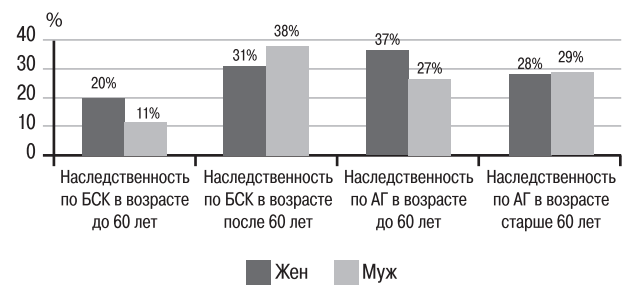


рис. 4: Отягощенность наследственности по БСК (инфаркты, инсульты) и по АГ среди мужчин и женщин 40–59 лет.

Таким образом, в целом доля лиц с наследственной предрасположенностью к БСК и АГ среди всех обследованных составила 50% и 63% соответственно. При этом повышенная вероятность развития БСК в трудоспособном возрасте выявлена у каждого пятого, а АГ – у каждого третьего.

Упреждающее выявление и модификация ФР инсульта, которые можно изменить, – это эффективный путь снижения его риска [16]. Была проведена оценка распространенности основных БСК в исследуемой популяции (табл. 1).

АГ считается не только одним из главных факторов риска развития ССЗ и смертности от них, но и ведущим фактором риска различных форм цереброваскулярной патологии [1, 14, 17]. АГ выявлена с одинаковой частотой у мужчин и женщин, p=0,339. Также нами выявлено 44 (9%) случая впервые зафиксированного повышенного уровня АД без четких данных о возможном регулярном повышении АД в анамнезе. Гипотензивную терапию регулярно или длительными курсами получали 112 (48%) пациентов с АГ, из них во время скрининга целевые цифры АД были зарегистрированы только у 4 чел. Среди всех случаев АГ состоят на диспансерном учете в поликлинике по поводу данного заболевания 16 (7%) чел. У 162 (69%) лиц с АГ была отягощена наследственность по данному заболеванию, тогда как у лиц без выявленной АГ отягощенный наследственный анамнез был выявлен статистически значимо реже – в 121 (55%) случае, p<0,05.

В проспективных исследованиях показано, что риск смерти от инсульта среди пациентов с СД 2 типа выше по сравнению с пациентами без него [18]. Проведенное исследование показало, что СД одинаково распространен среди мужчин и женщин в обследуемой возрастной группе.

ИБС является важнейшим фактором риска развития ишемического инсульта [5]. По нашим данным, чаще ИБС встречалась у мужчин (14 случаев – 8,9%), чем у женщин (15 случаев – 4,3%), p=0,02. Среди всех случаев ИБС 25 (86%) лицам было известно о своем заболевании, остальные же случаи были выявлены впервые по данным опросника Роуза.

При оценке взаимосвязи между мерцательной аритмией (МА) и ишемическим инсультом установлено, что МА неревматического генеза способствует возникновению 5% ишемических инсультов ежегодно, а ревматического — в 5 раз больше; в то же время смертность от ишемического инсульта у лиц с МА вдвое выше, чем в общей популяции [6]. В исследуемой возрастной группе МА регистрировалась с одинаковой частотой у обоих полов, p=0,221 (табл. 1). Необходимо отметить, что среди всех

таблица 1: Распространенность БСК в исследуемой популяции.

	АГ		СД		ИБС		МА	
	Число	%	Число	%	Число	%	Число	%
Женщины	158	46	15	4,4	15	4,3*	5	1,5
Мужчины	76	48	2	2,6	14	8,9	4	2,6
Всего	234	47	17	3,4	29	5,8	9	1,8

Примечание: * – статистически значимые различия между мужчинами и женщинами

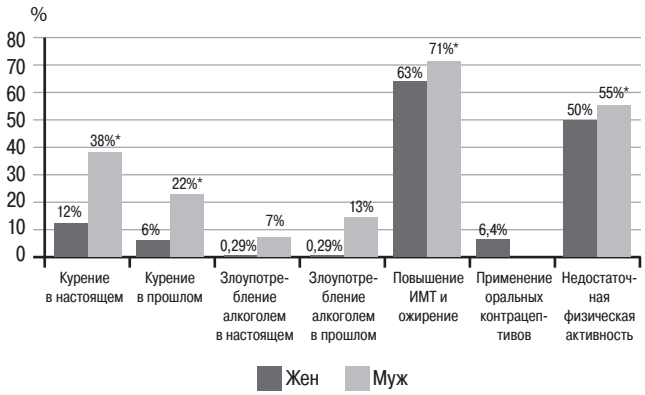


рис. 5: Поведенческие факторы риска в исследуемой популяции.

Примечание: * – статистически значимые различия между мужчинами и и женщинами

случаев МА преобладала пароксизмальная форма с крайне редкими эпизодами пароксизмов (реже одного раза/год).

По данным различных исследований, практическое внедрение здорового образа жизни позволит на 80% снизить риск первичного ишемического инсульта по сравнению с таковым у лиц, не модифицирующих свой образ жизни [14]. Нами проведена оценка распространенности основных поведенческих ФР (рис. 5).

Курение увеличивает риск развития инсульта вдвое, ускоряет развитие атеросклероза сонных и коронарных артерий [11]. Наиболее курящими в исследуемой возрастной группе являются мужчины – 60 чел. (38%), p<0,001. Из них 21 (35%) чел. выкуривает больше одной пачки в день. В беседах обследуемые мотивировали данную вредную привычку повышенным психоэмоциональным напряжением, сильной физической зависимостью и нежеланием понимать вредность данной привычки для своего здоровья и здоровья окружающих.

Употребление алкоголя в дозе, превышающей 70 г чистого этанола в день для мужчин и 35 г для женщин, сопровождается повышенным риском развития ССЗ и инсульта и смерти от них [4]. В исследуемой популяции алкоголем чаще злоупотребляли мужчины, p<0,001. Обследуемые лица соглашались, что злоупотребление алкоголем угнетающе воздействует на физическое и психическое состояние как их самих, так и их родных и близких, однако в условиях современной жизни и хронических стрессов отмечали данную вредную привычку как то, что их «успокаивает».

Избыточная масса тела, особенно с отложением жира в области живота и внутренних органов приводит к развитию АГ, атеросклероза, ИБС, инфаркту миокарда, мозговым инсультам. Основными причинами ожирения являются неправильное питание и низкая физическая активность [12]. Лица мужского пола в исследуемой популяции чаще имели повышенный ИМТ, p=0,041. Женщины часто связывали повышение своего веса с гормональными изменениями в организме (роды, перименопауза), низким уровнем физической активности, нежеланием следить за собой, тогда как мужчины воспринимали свой внешний вид как состояние, соответствующее их возрасту и образу жизни. Опрашиваемые соглашались

при беседе с врачом, что ожирение является неблагоприятным для их организма состоянием, но достаточно редко просили помощи или совета по снижению веса.

Прием оральных контрацептивов (ОК) в исследуемой женской популяции распространен менее чем в 7% случаев (данные лекарственные препараты на момент исследования принимали 22 женщины).

Недостаточная физическая активность является одним из ведущих факторов риска развития неинфекционных болезней, включая ССЗ, СД 2 типа и некоторые типы рака [7]. По нашим данным, недостаточная физическая активность распространена в данной возрастной группе одинаково часто у мужчин и женщин. Основными причинами малоактивного образа жизни обследуемые называли сидячую работу, отсутствие мотивации заниматься физической культурой и спортом, недостаток времени, сил и денежных средств на посещение спортивных комплексов и мероприятий, отмечая при этом важность физических упражнений для укрепления здоровья.

При анализе связи поведенческих ФР с образованием выявлено, что у лиц со средним образованием больше распространено курение: у лиц с высшим образованием в 53 (17%) случая, у лиц со средним специальным и средним общим – в 44 (26%) случаях, p=0,0097.

В исследуемой популяции также установлена связь некоторых поведенческих ФР с занятостью населения. Среди работающих было выявлено 42 (11%) чел., бросивших курить, тогда как среди домохозяек и пенсионеров – 6 (5,5%), p=0,047. Повышение ИМТ чаще встречается у неработающего населения – в 77 (73%) случаях, чем у работающего – 230 (63%), p=0,03. Низкая физическая активность у незанятого населения зарегистрирована в 65 (62%)наблюдениях, что статистически значимо чаще по сравнению с работающим населением – 169 (46%), p=0,002.

Также в качестве факторов риска ишемического инсульта нами рассматривались преходящие нарушения мозгового кровообращения, такие как ТИА и ГЦК.

ТИА в исследуемой популяции были выявлены в 8 (2,3%) случаях у женщин и в 2 (1,3%) – у мужчин; распространенность ГЦК оказалась выше у женщин – 24 (7%) случая, чем у мужчин – 4 случая (2,5%), p=0,0213. Обращает на себя внимание тот факт, что лица с ГЦК в анамнезе в большинстве случаев находились на диспансерном учете по поводу АГ у терапевта или кардиолога поликлиники, регулярно принимали гипотензивные препараты, однако целевые уровни АД вне эпизодов ГЦК не достигались.

По данным различных эпидемиологических исследований, заболеваемость инсультом нарастает в каждое последующее десятилетие жизни [11]. Нами проведено распределение обследованных лиц по группам в зависимости от десятилетия жизни и анализ распространенности основных ФР ЦВЗ в данных группах. В возрасте 40–49 лет откликнулись на приглашение 190 чел., из них мужчин – 59, женщин – 131, в возрасте 50–59 лет обследовано 310 чел., из них 98 мужчин и 212 женщин.

Среди мужского населения исследуемой популяции в возрасте 50–59 лет по сравнению с группой 40-49 лет чаще распространены: АГ (54 (55%) и 22 (37%), p<0,001), низкая физическая активность – 64 (65%) и 22 (37%) случаев, (p<0,001).

В женской популяции в возрастной группе 50–59 лет по сравнению с более младшей возрастной группой чаще встречаются следующие модифицируемые ФР: АГ 124 (58%) и 34 (26%), p<0,001; повышение ИМТ 151 (71%) и 65 (50%), p<0,001. Среди обследованных женщин ИБС и ГЦК зарегистрированы только в группе старше 50 лет. Прием ОК распространен в группе женщин моложе 50 лет: 1 (1,4%) и 19 (14,5%), p<0,001.

Также мы сравнили распространенность факторов риска среди мужчин и женщин внутри возрастных групп 40–49 и 50–59 лет. В группе моложе 50 лет АГ, ИБС, курение, злоупотребление алкоголем, повышение ИМТ чаще встречались у мужчин, чем у женщин, p<0,05. В группе 50–59 лет СД, ГЦК в анамнезе чаще встречались у женщин, p<0,05. Курят, злоупотребляют алкоголем в данной возрастной группе чаще мужчины, p<0,05. АГ, ИБС, недостаточная физическая активность, ТИА, МА встречались в старшей возрастной группе с одинаковой частотой у лиц мужского и женского пола.

Обсуждение

Одной из задач данной работы было получение популяционных данных о распространенности БСК и их ФР в популяции лиц 40-59. В связи с этим был выбран соответствующий метод исследования – сплошной скрининг открытой популяции. Необходимо отметить, что в связи с объективными трудностями организации такой работы в процессе набора материала произошло смещение полученной выборки по некоторым показателям. А именно: по полу – в списках участков соотношение мужчин и женщин 41:59, а в нашей когорте 31:69. По распределению в зависимости от уровня образования: среди обследованных нами лиц с высшим образованием были 63%, тогда как в среднем по Ульяновской области этот показатель составляет примерно 15%. Таким образом, при сопоставлении полученных данных с популяционными нужно проводить корректировку как минимум по полу и уровню образования, т.к. было показано, что эти характеристики значимо влияют на частоту выявления тех или иных ФР.

Проведенное исследование подтвердило значительную распространенность ФР развития цереброваскулярной патологии в популяции лиц 40–59 лет. Также была продемонстрирована тенденция к нарастанию частоты ФР с возрастом и межполовые различия. У лиц женского пола 40–49 лет показатели распространенности различных ФР в целом ниже, чем у мужчин в данной возрастной группе, ряд модифицируемых ФР у женщин становится сопоставимыми по частоте у мужчин в возрасте 50–59 лет. Одним из объяснений полученных закономерностей может быть увеличение количества пенсионеров в более старших возрастных группах, приводящее к снижению уровня физической активности, повышению ИМТ и, как следствие, к развитию каскада других взаимозависимых ФР. Для прохождения профилактического обследования чаще обращались лица с высшим образованием. По результатам нашего исследования наиболее обеспокоены состоянием своего здоровья женщины, что говорит об их более ответственном отношении к своему здоровью. Это подтвер-

ждается и меньшим уровнем распространения поведенческих ФР, таких как курение, злоупотребление алкоголем, повышенный ИМТ.

Среди всего обследованного населения лица, страдающие СД, являются наиболее дисциплинированными посетителями поликлиники, возможно, в связи с необходимостью контроля уровня гликемии, регулярной выписки гипогликемических препаратов. В то же время лица, страдающие АГ, менее чем в половине случаев получали регулярную гипотензивную терапию, а достижение целевых цифр АД имело место в единичных случаях, что свидетельствует о необходимости более пристального внимания участковой службы к данной категории пациентов.

Заключение

Результаты проведенного нами исследования говорят о большой распространенности в популяции трудоспособного возраста как маркеров риска, так и различных модифицируемых, в т.ч. поведенческих, ФР острой и хронической цереброваскулярной патологии. Степень коррекции даже тех ФР, которые были выявлены до нашего обследования, остается недопустимо низкой, что свидетельствует о необходимости продолжения оптимизации политики профилактического вмешательства. Соответствующие мероприятия необходимо проводить не только среди лиц высокого риска, но и в популяции в целом в рамках сохранения и развития популяционной стратегии предупреждения развития сосудистой патологии головного мозга.

Список литературы

1. *Белова Л.А., Машин В.В., Никитин Ю.М., Белов В.Г.* Гипертоническая энцефалопатия: клинико-диагностические подтипы, классификация, диагностика. УлГУ, 2010.

2. *Варакин Ю.Я., Горностаева Г.В., Кравченко М.А., Манвелов Л.С.* Особенности выявления пациентов с начальными проявлениями хронической цереброваскулярной патологии при обследовании населения. Материалы XIV Международной конференции «Возрастные аспекты неврологии» 2012: 2–6.

3. *Варакин Ю.Я., Ощепкова Е.И., Гнедовская Е.В.* Профилактика кардио- и цереброваскулярных заболеваний. Теория и реальность. Сборник статей и тезисов II Национального конгресса «Кардионеврология» 2012: 47–49.

4. *Виберс Д.О., Фейгин В., Браун Р.Д.* Инсульт. Клиническое руководство. СПб.: Диалект, 2005: 607.

5. *Кокурина Е.В., Варакин Ю.Я., Колтунов И.Е.* Активное выявление и лечение ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний в практическом здравоохранении 2009: 8–9.

6. *Мироненко Т.В., Иванова Л.Н., Рыбалко О.Ю.* Клинические особенности мозговых инсультов у лиц с постоянной формой фибрилляции предсердий. Материалы XIV Международной конференции «Возрастные аспекты неврологии» 2012: 33–35.

7. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике, Приложение 2 к журналу "Кардиоваскулярная терапия и профилактика", 2011; 10 (6): 8–12.

8. *Николаев Ю.Я., Селятицкая Ю.В. и др.* Факторы риска сердечнососудистых заболеваний и их зависимость от уровня образования у работников алмазодобывающей промышленности Якутии. Профилактическая медицина, 2; 2011; 57–61.

9. *Суслина З.А., Фонякин А.В.* Практическая кардионеврология, ИМАПресс. М., 2010: 15.

10. *Суслина З.А., Пирадов М.А.* Инсульт: диагностика, лечение, профилактика 2009: 11–12.

11. *Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В.* Сосудистые заболевания головного мозга, 2006.

12. *Танашян М.М., Лагода О.В.* Цереброваскулярные заболевания и метаболический синдром. Материалы XIV Международной конференции «Возрастные аспекты неврологии» 2012: 28–32

13. *Телкова И.Л.* Профессиональные особенности труда и сердечно-сосудистые заболевания: риск развития и проблемы профилактики. Клинико-эпидемиологический анализ. Сибирский медицинский журнал (Томск) 2012. Том 27, выпуск 1: 17–26.

14. *Фонякин А.В., Гераскина Л.А.* Актуальные направления первичной профилактики ишемического инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2011; 4: 69.

15. *Feign V.L., Lawes C.M., Bennet D.A. et al.* Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. Lancet Neurol 2009; 8: 355–369.

16. *Goldstein L.B., Adams R., Alberts M.J. et al.* Primary prevention of ischemic stroke. Stroke. 2006; 37: 1583–1633.

17. *Haag M.D., Hofman A., Radstaal P.J. et al.* Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: a prospective cogort study. Neurology 2009; 72: 1727–1734.

18. *Stamler J., Dyer A.R., Shekelle R.B. et al.* Relationship of baseline major risk factors to coronary and all-cause mortality, and to longevity: findings from long-term follow-up of Chicago cohorts. Cardiology. 1993; 82: 191–222.

Risk factors for cerebrovascular disease according to the screening of middle-aged population of Ulyanovsk

V.V. Mashin, L.A. Belova, L.V. Saprygina, M.A. Kravchenko, Yu.Ya. Varakin, E.V. Gnedovskaya, Z.A. Suslina

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Keywords: risk factors, cardiovascular diseases, epidemiology, hypertension, stroke, transient ischemic attack, hypertensive emergency, preventive care

The planning and assessment of therapeutic and preventive measures aimed at decreasing the burden of cardiovascular diseases (CVD) are impossible without reliable information concerning basic epidemiologic characteristics and risk factors (RF) for these disorders. This study aimed at investigating the prevalence of risk factors for CVD among people aged 40–59 years old. As a part of a general population screening 157 males and 343 females underwent standardized examination. Data obtained from the study suggest the following prevalence of RF: positive family history of cardiovascular diseases – 17%, hypertension – 47%, ischemic heart disease – 9%, diabetes – 3,4%, atrial fibrillation – 1,8%, transient ischemic attacks – 1,4%, hypertensive cerebral crisis – 5,6%. Behavioural risk factors, such as smoking, alcohol abuse and low physical activity, were also assessed. Differences in frequency of risk factors detection depending on sex, age and education have been furthermore demonstrated. These data substantiate the necessity of improving the effectiveness of preventive measures among people aged 40–59 years old, and might be used for planning and assessment of the therapeutic and preventive care.

Контактный адрес: Сапрыгина Лариса Владимировна – асп. каф. неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры ФГБУ ВПО «Ульяновский государственный университет». 432970, Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42. Тел.: +7 (909) 361-91-07; e-mail: Lara_Nazina@mail.ru;

Машин В.В. – зав. каф. неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры ФГБУ ВПО «Ульяновский государственный университет»;

Белова Л.А. – проф. каф. неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры ФГБУ ВПО «Ульяновский государственный университет»;

Кравченко М.А. – ст. науч. сотр. лаб. эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы ФГБУ «НЦН» РАМН;

Варакин Ю.Я. – рук. лаб. эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы ФГБУ «НЦН» РАМН;

Гнедовская Е.В. – ученый секретарь ФГБУ «НЦН» РАМН;

Суслина З.А. – академик РАН, директор ФГБУ «НЦН» РАМН.

Том 8. № 1 2014
www.annaly-nevrologii.ru

Трансформация церебральной перфузии при стенозах внутренних сонных артерий после хирургической реваскуляризации

А.Н. Сергеева, Р.Н. Коновалов, Д.В. Сергеев, А.С. Суслин, С.И. Скрылев, М.В. Кротенкова, М.А. Пирадов

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Изменения церебральной перфузии и состояние коллатерального кровоснабжения при стенозах внутренних сонных артерий могут иметь прогностическое значение для восстановления кровотока при проведении реваскуляризационных вмешательств на внутренних сонных артериях (ВСА). С целью определения закономерностей изменения перфузии мозга у пациентов со стенозами ВСА было проведено клинико-КТ-перфузионное исследование 41 пациента с умеренными и выраженными стенозами ВСА до и после хирургического лечения. Перфузионная компьютерная томография (ПКТ) проводилась 17 пациентам с умеренными стенозами ВСА (50–69%) и 24 пациентам с выраженными стенозами ВСА (70–99%) до хирургического вмешательства (баллонной ангиопластики со стентированием или каротидной эндартерэктомии), после операции на 3–7-й день и через 1–3 месяца; сканирование проводилось на уровне базальных ганглиев и семиовальных центров. У пациентов без стенозирующего поражения ВСА (контрольная группа – 39 чел.) ПКТ проводилась однократно. В результате исследования установлено, что хирургическое восстановление просвета ВСА приводит к нормализации параметров мозгового кровотока в зоне кровоснабжения средней мозговой артерии, что проявляется снижением параметров MTTи CBV и повышением CBF до значений, сопоставимых с контрольной группой. При этом в зонах переднего и заднего смежного кровоснабжения, наиболее страдающих в условиях хронической гипоперфузии, восстановление церебральной перфузии происходит только у пациентов с замкнутым виллизиевым кругом (ВК) и при умеренно выраженном атеросклеротическом поражении ВСА. Таким образом, прогностическими факторами неудовлетворительного восстановления кровотока у пациентов со стенозами ВСА являются наличие выраженного стеноза ВСА (>70%) и незамкнутый ВК.

Ключевые слова: перфузионная КТ, перфузия мозга, церебральная гемодинамика, стеноз внутренней сонной артерии, реваскуляризация внутренних сонных артерий.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания доминируют среди основных причин заболеваемости, смертности и инвалидизации во всем мире. Атеросклеротическое поражение ветвей дуги аорты является одной из самых частых причин ишемического инсульта [8, 9, 36]. Риск развития транзиторной ишемической атаки или инсульта возрастает с увеличением степени стеноза ВСА и при прогрессировании стенозирующего поражения как у пациентов с клинически симптомными стенозами ВСА, так и у пациентов с асимптомными стенозами ВСА [24, 27, 29].

Среди основных патогенетических механизмов развития ишемии следует прежде всего выделить два: гемодинамический, связанный с нарушением церебральной перфузии вследствие стенозирования экстра- и интракраниальных артерий и увеличения в размерах атеросклеротической бляшки, и эмболический, представляющий собой окклюзию интракраниальных артерий эмболическим субстратом, в качестве которого могут выступать как тромботические массы, образующиеся на поверхности атеросклеротической бляшки, так и фрагменты самой бляшки в результате нарушения целостности ее поверхности [5, 34]. Таким образом, наличие стеноза ВСА связано с увеличением риска возникновения как гемодинамического, так и эмболического факторов развития инсульта. Основными хирургическими методами профилактики острых цереброваскулярных событий в каротидной системе являются каротидная эндартерэктомия (КЭ) и чрескожная транслюминальная ангиопластика со стентированием (ТАС). Каротидная эндартерэктомия, вошедшая в клиническую практику в середине 50-х годов XX века, до сих пор считается «золотым стандартом» лечения стенозирующего поражения ВСА, основываясь на данных ряда крупных многоцентровых исследований, проведенных в 1990-х гг. [11, 18, 19, 28]. В последние десятилетия в качестве альтернативного и менее инвазивного метода лечения широкое распространение получила эндоваскулярная реконструкция – чрескожная транслюминальная ангиопластика со стентированием стенозов ВСА, впервые описанная в конце 1970-х гг. [25]. Проведено несколько исследований [1, 14, 31], сравнивающих результаты КЭ и стентирования и описывающих преимущества, клиническое значение, пери- и послеоперационные риски того или иного метода, однако, согласно данным последнего международного исследования CREST, у пациентов с симптомными и асимптомными стенозами ВСА долгосрочные риски развития ишемического инсульта, инфаркта миокарда или смерти достоверно не отличаются между группами КЭ и каротидного стентирования; при этом периоперационный период при эндоваскулярном вмешательстве характеризуется более высоким риском инсульта, а при КЭ выше риск инфаркта миокарда [13].

Хорошо известно, что при определении степени риска возникновения ишемического инсульта для уточнения показаний к ангиохирургической операции наряду с оценкой клинических симптомов, степени стеноза, характеристик атеросклеротической бляшки, цереброваскулярного резерва, состояния коллатерального кровообращения, важную роль играет состояние церебральной гемодинамики. Разнообразие существующих визуализационных методов дает возможность прямо или косвенно оценивать состояние мозгового кровотока. Эти методы основаны на различных физиологических механизмах, позволяющих предположить наличие церебральных гемодинамических нарушений [1, 7, 16].

Среди методов изучения мозгового кровотока, которые используются в настоящее время, основными являются *позитронно-эмиссионная томография* (ПЭТ), *однофотонная эмиссионная компьютерная томография* (ОФЭКТ), *компьютерная томография с ксеноновым усилением* (Xe КТ), *перфузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография* (ПВ МРТ) с контрастом, *перфузионная компьютерная томография* (ПКТ), а также такие методы, как перфузионная МРТ с маркировкой артериальных спинов и допплеровская оценка объема крови во внутренней сонной артерии (как показателя кровотока в соответствующем полушарии мозга). Указанные методы характеризуются различными техническими требованиями и доступностью, временным и пространственным разрешением [3, 6] и применяются для оценки изменений церебральной гемодинамики после ангиохирургических операций [21–23, 28, 33]. Наиболее актуальным и доступным методом оценки мозгового кровотока в настоящее время является ПКТ. ПКТ позволяет оценить состояние гемодинамики на капиллярном уровне. Метод ПКТ основан на внутривенном введении контрастного вещества (КВ), прохождение которого по церебральной сети капилляров отслеживается при помощи серии КТ-срезов. Теоретические основы метода были описаны L. Axel в 1979 г., уже через 7 лет после появления первого аппарата КТ. На основании данных об изменении рентгеновской плотности элементов изображения по мере прохождения КВ строится график зависимости плотности (т.е. изменения концентрации КВ в каком-либо элементе среза) от времени (*time-density curve*, TDC) [7, 12]. Церебральная перфузия оценивается по картам, построенным для каждого из параметров, а также по их абсолютным и относительным значениям в выбранных областях головного мозга. Информация о состоянии мозгового кровотока представляется при помощи совокупности параметров:

- Церебральный объем крови (*cerebral blood volume*, CBV) – общий объем крови в выбранном участке мозговой ткани. Это понятие включает кровь как в капиллярах, так и в более крупных сосудах – артериях, артериолах, венулах и венах. Данный показатель измеряется в миллилитрах крови на 100 г мозгового вещества (мл/100 г);
- Церебральный кровоток (*cerebral blood flow*, CBF) – скорость прохождения определенного объема крови через заданный объем ткани мозга за единицу времени. CBF измеряется в миллилитрах крови на 100 г мозгового вещества в минуту (мл/100 г × мин);
- Среднее время прохождения крови (*mean transit time*, MTT) – среднее время, за которое кровь проходит по сосудистому руслу выбранного участка мозговой ткани, измеряется в секундах (сек).

Согласно принципу центрального объема, который является общим для всех методов оценки тканевой перфузии, эти параметры связаны соотношением:

$$CBV = CBF \times MTT.$$

С помощью ПКТ проведен ряд исследований церебральной перфузии у пациентов с атеросклеротическим поражением ВСА до и после проведения ангиохирургических операций [17, 26, 30, 32, 35]. Однако данные этих исследований противоречивы и не позволяют однозначно оценить изменения церебральной гемодинамики у пациентов со стенозами ВСА после реваскуляризации. **Целью** настоящего исследования является определение закономерностей изменения мозгового кровотока у пациентов с атеросклеротическим стенозом ВСА после хирургического лечения в зависимости от степени стеноза и состояния коллатерального кровоснабжения, включая анализ строения ВК.

Материал и методы исследования

Обследован 41 пациент со стенозами ВСА, включая 17 пациентов с умеренными стенозами ВСА (50–69%) и 24 пациента с выраженными стенозами ВСА (70–99%). Всем пациентам проводились реваскуляризационные операции на внутренних сонных артериях: у 19 (46%) чел. – каротидная эндартерэктомия, у 22 (54%) чел. – баллонная ангиопластика со стентированием ВСА. В группу контроля (39 чел.) вошли лица с легкой и умеренной степенью артериальной гипертензии, без стенозирующего поражения ВСА и без очаговых изменений в веществе головного мозга. Из исследования исключались пациенты с очаговыми изменениями в веществе головного мозга, размер которых превышал 1/3 бассейна средней мозговой артерии. Всем пациентам проводились стандартная компьютерная томография, компьютерно-томографическая ангиография (КТА) и ПКТ на мультиспиральном компьютерном томографе (Philips Brilliance 16P, Нидерланды). ПКТ проводилась до хирургического вмешательства и после операции на 3–7-й день и через 1–3 месяца. ПКТ проводилась на уровне базальных ганглиев и семиовальных центров с толщиной захвата сканирования 2,5 см. Последующая обработка данных выполнялась на рабочей станции Extended Brilliance Workspace с помощью программного пакета Brain Perfusion. В результате обработки были получены карты цветового кодирования перфузионных параметров (CBV, CBF, MTT, TTP) и их абсолютные количественные значения в областях интереса: зона кровоснабжения средней мозговой артерии (ЗСМА), передняя зона смежного кровоснабжения (ПЗСК) и задняя зона смежного кровоснабжения (ЗЗСК) (рис. 1). Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 8.0: сопоставление двух и трех независимых признаков (с использованием U-критерия Манн-

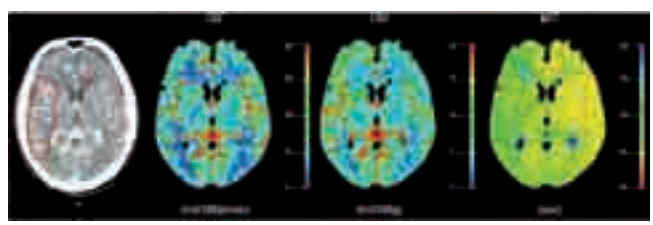


рис. 1: Исследуемые области интереса (передняя и задняя зоны смежного кровоснабжения, зона кровоснабжения СМА) и перфузионные карты параметров CBF, CBV, MTT.

Уитни и метода Краскела-Уоллиса соответственно); сопоставление двух и трех зависимых признаков (с использованием методов Уилкоксона и дисперсионного анализа с повторениями с проведением тесла Ньюмана-Килса соответственно). Для количественных данных определялись описательные статистические показатели с вычислением абсолютного и относительного (%) количества пациентов, медианы и 25%-го и 75%-го квартилей (Me [25%; 75%]). Статистически значимыми считались результаты при $p<0,05$.

При КТ ангиографии интракраниальных сосудов, которая по своей информативности не уступает традиционной дигитальной субтракционной ангиографии [2], оценивалось состояние ВК. Практически у всех пациентов визуализировался кровоток по передней соединительной артерии и оценивался кровоток по задней соединительной артерии на стороне стеноза. ВК считался замкнутым, если визуализировался кровоток по передней соединительной артерии и по ипсилатеральной задней соединительной артерии. При отсутствии кровотока по ипсилатеральной задней соединительной артерии ВК считался незамкнутым.

Результаты

Обследуемые пациенты в группах умеренных и выраженных стенозов были сопоставимы по полу, возрасту, наличию сопутствующих заболеваний и факторов риска (табл. 1). Однако в группе выраженных стенозов преобладали пациенты с клинически симптомными стенозами ВСА [n=16 (66%)] по сравнению с асимптомными [n=8 (34%)], тогда как в группе умеренных стенозов пациенты с симптомными стенозами были представлены в меньшем количестве [n=5 (29%)] по сравнению с асимптомными [n=13 (71%)].

таблица 1: Клиническая характеристика пациентов в обследуемых группах.

Признак	Пациенты со стенозом ВСА>70% n=24	Пациенты со стенозом ВСА 50–69% n=17
Возраст	67 [59; 71]	64 [55; 70]
Пол	18 (75%) м, 6 (25%) ж	13 (77%) ж, 4 (23%) м
Симптомные стенозы	16 (66%)*	5 (29%)*
Асимптомные стенозы	8 (34%)*	12 (71%)*
Незамкнутый ВК	12 (50%)	9 (52%)
Замкнутый ВК	12 (50%)	8 (48%)
Артериальная гипертензия	22 (90%)	15 (88%)
Сахарный диабет	4 (83%)	14 (82%)
Нарушения сердечного ритма	4 (16%)	1 (5%)
Ишемическая болезнь сердца	8 (33%)	6 (35%)

Примечание: * – статистически значимые различия между группами при $p<0,05$

таблица 2: Перфузионные параметры до и после операции в группе умеренных стенозов (50–69%).

Параметр	До операции	На 3–7 день после операции	Через 1–3 месяца после операции	Группа контроля
Зона кровоснабжения СМА				
CBV	3,8 [3,6; 3,98]	3,35 [3,07; 3,93]	3,85 [3,31; 4,11]	3,72 [3,52; 4,05]
CBF	52,2 [45,79; 62,23]	48,12 [41,35; 53,36]	46,33 [41,83; 57,47]	50,18 [45,4; 54,56]
MTT	4,39 [3,66; 4,93]	4,38 [3,56; 5,1]	4,73 [3,92; 5,01]	4,43 [4,06; 4,81]
Передняя зона смежного кровоснабжения				
CBV	3,46 [3,26; 3,76]	3,13 [2,71; 3,48]	3,15 [3,05; 3,45]	3,43 [3,16; 3,83]
CBF	41,78 [35,2; 50,06]	38,36 [31,85; 41,55]	38,25 [32,59; 42,49]	42,37 [38,47; 48,65]
MTT	4,93 [4,28; 5,2]	5,19 [3,99; 5,68]	4,88 [4,6; 5,31]	4,97 [4,33; 5,42]
Задняя зона смежного кровоснабжения				
CBV	3,4 [3,06; 3,77]	3,13 [2,82; 3,67]	3,23 [3,02; 3,59]	3,53 [3,17; 3,85]
CBF	38,64 [34,9; 42,11]	33,78 [30,76; 42,35]	35,93 [33,35; 40,87]	40,31 [36,68; 46,34]
MTT	5,18 [4,81; 5,89]	5,41 [5,1; 5,67]	5,1 [4,76; 5,68]	5,21 [4,75; 5,63]

Перфузионные параметры, как ранее упоминалось, оценивались у всех пациентов до операции, через 3–7 дней и через 1–3 месяца после оперативного вмешательства. При оценке перфузионных параметров в ранние и отдаленные сроки после операции в группе стенозов ВСА 50–69% не было выявлено статистически значимых изменений по сравнению с группой контроля (табл. 2, рис. 2). Т.е. параметры CBV, CBF, MTT во всех исследованных областях после реваскуляризации значимо не отличались от контрольной группы.

В группе выраженных стенозов отмечалось значимое снижение значений параметра CBV и повышение MTT на 3–7 день после операции в ЗК СМА, ПЗСК, ЗЗСК (табл. 3). Между значениями перфузионных параметров второго и третьего исследований статистически значимых различий не было выявлено. В отношении первого и третьего исследований отмечались значимые различия между значениями параметра MTT в зоне кровоснабжения средней мозговой артерии, что соответствует снижению MTT (5,46 по сравнению с 4,67, $p=0,003$) через 1–3 месяца после реваскуляризации. В задней

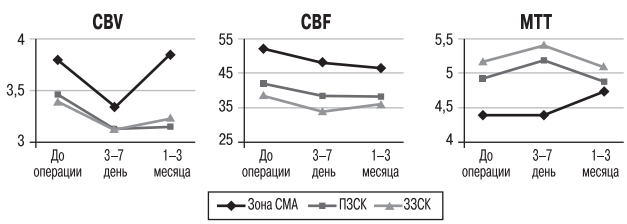


рис. 2: Изменения перфузионных параметров у пациентов со стенозами 50–69% до и после операции.

Примечание: СМА – зона кровоснабжния средней мозговой артерии; ПЗСК – передняя зона смежного кровоснабжения; ЗЗСК – задняя зона смежного кровоснабжения.

таблица 3: Перфузионные параметры до и после операции в группе выраженных стенозов ВСА (>70%).

Параметр	До операции	На 3–7 день после операции	Через 1–3 месяца после операции	Группа контроля
Зона кровоснабжения СМА				
CBV	4,02 [3,68; 4,46]*	3,79 [3,31; 4,13]*	3,96 [3,76; 4,42]	3,72 [3,52; 4,05]
CBF	42,72 [37,53; 50,18]	47,39 [42,69; 54,48]	50,49 [43,92; 54,09]	50,18 [45,4; 54,56]*
MTT	5,46 [4,92; 6,28]*#	4,69 [4,2; 5,11]*	4,67 [4,49; 5,07]#	4,43 [4,06; 4,81]*
Передняя зона смежного кровоснабжения				
CBV	3,58 [3,25; 4,26]*	3,49 [3,09; 4,01]*	3,62 [3,15; 3,8]	3,43 [3,16; 3,83]
CBF	38,47 [32,2; 43,96]	42,31 [39,22; 47,37]	37,06 [32,56; 42,18]	42,37 [38,47; 48,65]
MTT	6,01 [5,31; 6,74]*	4,97 [4,63; 5,34]*	5,54 [5,05; 6,3]$	4,97 [4,33; 5,42]$
Задняя зона смежного кровоснабжения				
CBV	4 [3,58; 4,16]*#	3,8 [3,07; 3,99]*	3,19 [3,04; 3,77]#	3,53 [3,17; 3,85]
CBF	33,39 [30,17; 42,41]*	40 [34,22; 46,27]*	33,89 [29,71; 41,19]$	40,31 [36,68; 46,34]*$
MTT	6,22 [5,72; 8,35]*#	5,43 [4,8; 6,08]*	5,8 [5,36; 6,36]#$	5,21 [4,75; 5,63]*$

Примечание:
* – статистически значимые различия между значениями 1-го и 2-го исследований (p<0,05)
# – статистически значимые различия между значениями 1-го и 3-го исследований (p<0,05)
$ – статистически значимые различия между значениями 3-го исследования и группы контроля (p<0,05)

зоне смежного кровоснабжения отмечалось значимое снижение CBV (4 по сравнению с 3,19, p=0,03) и снижение MTT (6,22 по сравнению с 5,8, p=0,01) (рис. 3). При сравнении с группой контроля достоверных различий между значениями параметров во время 2-го исследования не отмечено. Через 1–3 месяца отмечалось удлинение MTT в передней и задней зонах смежного кровоснабжения и снижение CBF в задней зоне смежного кровоснабжения. Таким образом, церебральная перфузия нормализовалась в зоне кровоснабжения СМА, а в зонах смежного кровоснабжения сохранялись гемодинамические нарушения, причем наиболее выраженные в задней зоне смежного кровоснабжения.

Динамические изменения перфузионных параметров по сравнению с контрольной группой представлены на рис. 4. Так в группе умеренных стенозов ВСА значения параметров CBF и MTT незначительно отличаются от контрольной

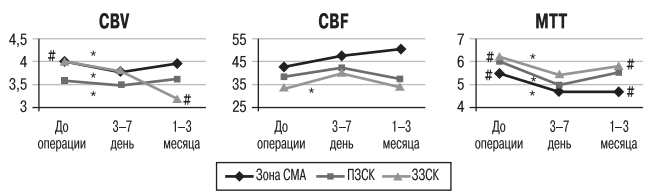


рис. 3: Изменения перфузионных параметров у пациентов со стенозами ВСА>70% до и после операции.

Примечание: * – статистически значимые различия между значениями 1-го и 2-го исследований (p<0,05); # – статистически значимые различия между значениями 1-го и 3-го исследований (p<0,05). СМА – зона кровоснабжения средней мозговой артерии; ПЗСК – передняя зона смежного кровоснабжения; ЗЗСК – задняя зона смежного кровоснабжения.

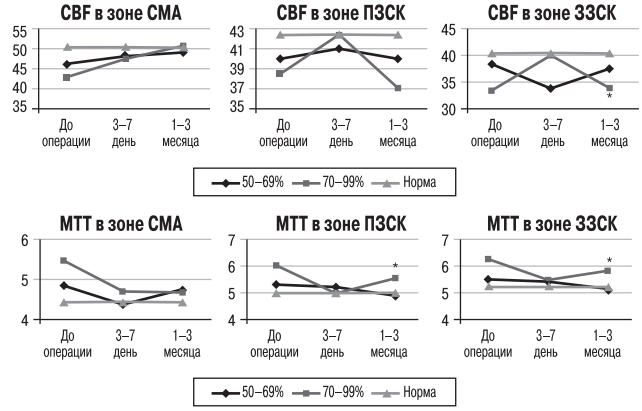


рис. 4: Изменения перфузионных параметров у пациентов с умеренными и выраженными стенозами по сравнению с контрольной группой.

Примечание: * – статистически значимые различия между значениями параметров группы 70–99% на 3-е исследование и группы нормы. СМА – зона кровоснабжения средней мозговой артерии; ПЗСК – передняя зона смежного кровоснабжения; ЗЗСК – задняя зона смежного кровоснабжения.

группы на 2-е и 3-е исследования; в то время как значения этих параметров в группе выраженных стенозов нормализовались во всех исследуемых зонах только через 3–7 дней после операции, а через 1–3 месяца отмечалось снижение CBF и удлинение MTT в зонах смежного кровоснабжения.

Особенности строения ВК оценивались у 35 чел. Для анализа влияния строения ВК на изменение церебральной гемодинамики пациентов разделили на 2 подгруппы с замкнутым виллизиевым кругом (ЗВК) – 14 чел. и с незамкнутым виллизиевым кругом (НВК) – 21 чел., независимо от выраженности стенозирующего поражения ВСА. При сравнении этих подгрупп между собой статистически значимых различий между группами по всем исследуемым параметрам (CBV, CBF, MTT) не было отмечено. При сравнении с группой контроля выявлено, что у пациентов с НВК в передней и задней зонах смежного кровоснабжения отмечается снижение церебральной перфузии в виде статистически значимых изменений перфузионных параметров:

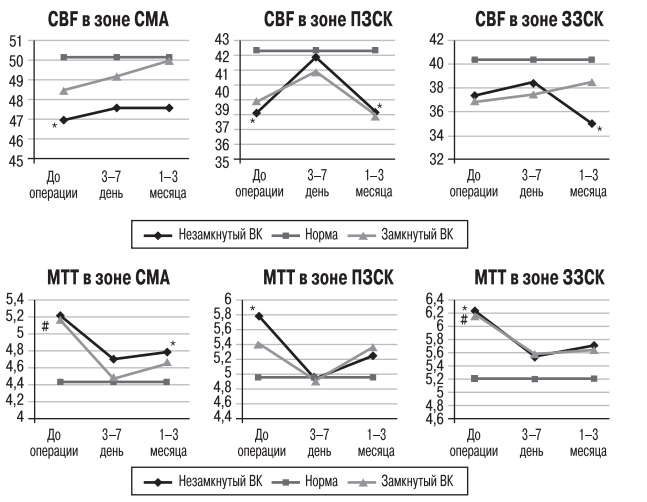


рис. 5: Изменения параметров CBF и MTT в подгруппах и незамкнутым и замкнутым ВК по сравнению с контрольной группой.

Примечание: * – статистически значимые различия между группой с незамкнутым виллизиевым кругом и группой нормы; # – статистически значимые различия между группой с замкнутым виллизиевым кругом и группой нормы. СМА – зона кровоснабжения средней мозговой артерии; ПЗСК – передняя зона смежного кровоснабжения; ЗЗСК – задняя зона смежного кровоснабжения.

снижение CBF (p=0,011 и p=0,013 соответственно) и повышение MTT (p=0,013 и p=0,008 соответственно), в зоне кровоснабжения СМА отмечается достоверное снижение CBF (p=0,015). У пациентов с ЗВК имеет место значимое повышение значений MTT в зоне кровоснабжения СМА и в задней зоне смежного кровоснабжения (p=0,019 и p=0,013 соответственно). Однако при оценке динамических изменений параметров отмечено, что сразу после оперативного вмешательства значения параметров в обеих подгруппах значимо не отличались от нормы. Во время 3-го исследования у пациентов с НВК отмечаются меньшие значения CBF в передней и задней зонах смежного кровоснабжения (p=0,018, p=0,0002 соответственно) по сравнению с контрольной группой. У пациентов с ЗВК в отдаленный период после операции значимых различий с контрольной группой не выявлено (рис. 5).

Обсуждение

Атеросклеротическое поражение внутренних сонных артерий приводит к изменениям церебральной гемодинамики в результате падения давления в дистальных артериальных сосудах, что в свою очередь приводит к снижению перфузионного давления. Механизмы церебральной ауторегуляции направлены на поддержание мозгового кровотока посредством включения коллатеральных сосудов или рефлекторной вазодилатации с повышением перфузионного давления; при этом отмечаются изменения перфузионных параметров: удлинение MTT и увеличение CBV. Параметр MTT является наиболее чувствительным при ранних изменениях церебральной перфузии, его увеличение наблюдается уже при умеренно выраженном атеросклеротическом поражении ВСА [3, 16, 35]. Параметр CBV также может увеличиваться вместе с удлинением MTT.

Хирургическое лечение стенозов внутренних сонных артерий направлено на снижение риска развития ишемического инсульта в ипсилатеральном полушарии. Реваскуляризация может приводить к нормализации перфузионного давления и, соответственно, к улучшению перфузии мозга в целом. Так, согласно нашим данным, у пациентов со стенозами ВСА>70% на 3–7 день после операции отмечалось статистически значимое уменьшение значений параметра CBV и снижение MTT в 3 исследуемых зонах, через 1–3 месяца в зоне кровоснабжения СМА наблюдалось не только снижение CBV и MTT, но и повышение CBF. Однако в зонах смежного кровоснабжения в этот же период отмечалась лишь нормализация MTT. Реваскуляризация, приводящая к рефлекторной вазоконстрикции, нормализует перфузионное давление и, соответственно, мозговой кровоток, что проявляется вышеописанными изменениями параметров КТ-перфузии. При этом в зоне кровоснабжения СМА отмечается улучшение церебральной гемодинамики как сразу после операции, так и в отдаленный период, тогда как в смежных зонах – только снижение MTT, отличное от контрольной группы. Иными словами, у этих пациентов состояние церебральной гемодинамики в зонах смежного кровоснабжения возвращается к дооперационному. Такая динамика перфузии, вероятно, связана с тем, что зоны смежного кровоснабжения, наиболее страдающие при сниженном перфузионном давлении и подверженные продолжительной хронической вазодилятации, либо уже адаптированы к состоянию измененной церебральной перфузии, либо требуют более длительного периода для восстановления ауторегуляции.

У пациентов с умеренно выраженными стенозами ВСА (50–69%) статистически значимых различий между данными послеоперационных параметров с контрольной группой не выявлено как в ранний, так и в отдаленный период. Т.е. у данной группы пациентов происходит нормализация параметров перфузии мозга как в зоне кровоснабжения СМА, так и в зонах смежного кровоснабжения, что вероятно, связано с тем, что первоначальное снижение, гемодинамического статуса данной группы находится в пределах ауторегуляторных возможностей.

ВК – основной артериальный анастомоз, обеспечивающий коллатеральное кровоснабжение для поддержания нормального церебрального кровотока. В нашем исследовании у пациентов с ЗВК и НВК исходно не выявлено значимых различий мозговой перфузии, что может быть связано с тем, что не оценивался кровоток по вторичным анастомозам (лептоменингеальные анастомозы, глазничная артерия), которые, вероятно, активизировались в условиях хронической гипоперфузии.Так, в нескольких исследованиях [15, 20, 30] получены противоречивые данные о наличии или отсутствии зависимости церебральной гемодинамики от варианта строения ВК в условиях сниженной перфузии. Однако в настоящем исследовании при сравнении с контрольной группой и в динамике после операции отмечено, что у пациентов с НВК снижение церебральной гемодинамики нормализовалось в зоне кровоснабжения СМА, а в зонах смежного кровоснабжения перфузионные параметры не изменились. В то же время у пациентов с ЗВК первоначальные изменения церебральной перфузии в зоне кровоснабжения СМА и в задней зоне смежного кровоснабжения, которые проявлялись повышением MTT, при обследованиях после операции нормализовались.

Заключение

Целью хирургического лечения стенозов внутренних сонных артерий является снижение риска возникновения ишемического инсульта, что может сопровождаться улучшением церебральной гемодинамики.

Перфузионная компьютерная томография является доступным методом, позволяющим количественно оценить состояние мозгового кровотока до и после ангиохирургических операций. У пациентов как с выраженными, так и с умеренными стенозами ВСА, после проведения ангиохирургических операций отмечается нормализация кровотока в зоне кровоснабжения средней мозговой артерии, что проявляется снижением параметров CBV, MTT и увеличением CBF. Однако среди стенозов ВСА>70% реваскуляризация существенно не меняет церебральную перфузию в зонах смежного кровоснабжения, как наиболее подверженных изменениям церебральной перфузии и уже адаптированных к данному состоянию. У пациентов с замкнутым ВК нормализация мозгового кровотока происходит лучше, чем у пациентов с НВК. Таким образом, факторами отсутствия нормализации кровотока в зонах смежного кровоснабжения после операций являются наличие выраженного стеноза ВСА (>70%) и незамкнутый виллизиев круг.

Список литературы

1. *Верещагин Н.В., Мусатова И.В., Пирадов М.А.*Радиоизотопный (133Xe) ингаляционный метод определения регионарного мозгового кровотока. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1983; 1: 16–21.

2. *Давыденко И.С., Кротенкова М.В., Коновалов Р.Н., Пирадов М.А.* Проспективное сравнение компьютерно-томографической, магнитно-резонансной ангиографии и дигитальной субтракционной ангиографии для определения степени гемодинамически значимых стенозов внутренних сонных артерий. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2008; 3: 19–24.

3. *Кротенкова М.В.* Диагностика острого инсульта: нейровизуализационные алгоритмы: дис. ...док. мед. наук. М., 2011: 314.

4. *Пирадов М.А.* Мозговой кровоток у больных с закупоркой внутренних сонных артерий: дис. ...канд. мед. наук. М., 1984: 131.

5. *Пирадов М.А., Верещагин Н.В., Лунев Д.К.* Гемодинамические факторы риска повторных инфарктов мозга у больных с закупоркой ВСА. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1986; 1: 11–14.

6. *Сергеев Д.В.* Острый ишемический инсульт: клинико-КТ-перфузионное исследование: дис. ...канд. мед. наук. М., 2010: 91.

7. *Сергеев Д.В., Лаврентьева А.Н., Кротенкова М.В.* Методика перфузионной компьютерной томографии в диагностике острого ишемического инсульта. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2008; 3: 30–37.

8. *Суслина З.А., Пирадов М.А.* Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2008.

9. *Танашян М.М., Лагода О.В., Домашенко М.А.* Профилактика ишемических инсультов у пациентов с атеросклеротической патологией магистральных артерий головы. Атмосфера. Нервные болезни 2008; 1: 2–6.

10. *Alberts M.J.* Results of a multicentre prospective randomizedtrial of carotid artery stenting vs carotid endarterectomy. Stroke 2001; 32: 325.

11. Asymptomatic Carotid Surgery Trial Collaborative Group. Preventionof disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: ransomised controlled trial. Lancet 2004; 363: 1491–1502.

12. *Axel L.* Cerebral blood flow determination by rapidsequence computed tomography. Radiology 1980; 137: 679–686.

13. *Brott T.G., Hobson R.W., Howard G. et al.* CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. N Engl J Med. 2010 Jul 1; 363 (1): 11–23.

14. CAVATAS Investigators. Endovascular versus surgical treatmentin patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. Lancet 2001; 357: 1729–1737.

15. *ChuangY.-M., Chang Y.-J. et al.* Correlation between the flow pattern of the circle of Willis and segmental perfusion asymmetry after carotid artery revascularization. EJN 2011; 18: 1132–1138.

16. *Derdeyn C.P., Grubb R.L. Jr., Powers W.J.* Cerebral hemodynamic impairment: methods of measurement and association with stroke risk. Neurology 1999; 53: 251–259.

17. *Duan Y,Li G,Yang Y, et al.* Change sincerebral hemodynamics after carotid stenting of symptomatic carotid artery. Eur J Radiol. 2012; 81 (4): 744–748.

18. European Carotid Surgery Trial Collaborators. Randomized trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: Final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). Lancet 1998; 351: 1379–1387.

19. *Hobson R.W., Weiss D.G., Fields W.S. et al.* Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis.TheVeterans Affairs Cooperative Study Group. N Engl JMed 1993; 328: 221–227.

20. *Jongen L.M., van der Worp H.B., Waaijer A. et al.* Interrelation between the degree of carotid stenosis, collateral circulation and cerebral perfusion. Cerebrovasc Dis. 2010; 30: 277–284.

21. *Kluytmans M, van der Grond J, Eikelboom BC, Viergever MA.* Long-term hemodynamic effects of carotid endarterectomy. Stroke. 1998; 29:1567–1572.

22. Soinne L., Helenius J., Tatlisumak T. et al. Cerebral Hemodynamics in Asymptomatic and SymptomaticPatients With High-Grade Carotid Stenosis Undergoing Carotid Endarterectomy. Stroke 2003; 34: 1655-1661.

23. *Lishmanov Yu., Shvera I. et al.* The affect of carotid endarterectomy on cerebral blood flow and cerebral blood volume studied by SPECT. J. Neuroradiol.1997; 24: 155–162.

24. *Caplan L., Henerici M.* Impared clearance of emboli (washut) is an important link between hypoperfusion, embolism and ischemic stroke. Arch Neurol. 1998; 55: 1475–1482.

25. *Mathias K.* A new catheter system for percutaneous transluminalangioplasty of carotid artery stenosis. Fortschr Med 1997; 95: 1007–1011.

26. *Merckel L.G., Van der Heijden J., Jongen L.M. et al.* Effect of stenting on cerebral CT perfusion in symptomatic and asymptomatic patients with carotid artery stenosis. AJNR Am J Neuroradiol. 2012; 33 (2): 280–285.

27. *Norris J.W.* Risks of cerebral infarction, myocardial infarction and vascular death in patients with asymptomatic carotid disease, transient ischemic attacks and stroke. Cerebrovasc Dis. 1992; 2 (suppl. 1): 2–5.

28. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomaticpatients with high-grade stenosis. N Engl J Med. 1991; 325: 445–453.

29. *Rothwell P.M.* Carotid artery disease and the risk of ischaemic stroke and coronary vascular events.Cerebrovasc Dis 2000; 10 (suppl. 5): 21–33.

30. *Szarmach A., Halena G., Buczny J. et al.* Evaluation of changes in the parameters of brain tissue perfusion in multi-slice computed tomography in patients after carotid artery stenting. Pol J Radiol. 2011; 76 (3): 7–15.

31. The SPACE Collaborative Group. 30-day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients. Lancet 2006; 368: 1239–1247.

32. *Trojanowska A., Drop A., Jargiello T. et al.* Changes in cerebral hemodynamics after carotid stenting: evaluation with CT perfusion studies. J Neuroradiol 2006; 33: 169–174.

33. *Vanninen R., Koivisto K., Tulla H. et al.* Hemodynamic effects of carotid endarterectomy by magnetic resonance flowquantification. Stroke. 1995; 26: 84–89.

34. *Vernieri F., Pasqualetti P., Passarelli F. et al.*Outcome of carotid artery occlusion is predicted by cerebrovascular reactivity. Stroke 1999; 30: 593–598.

35. *Waaijer A., van Leeuwen M.S., van Osch M.J. et al.* Changes in cerebral perfusion after revascularization of symptomatic carotid artery stenosis: CT measure- ment. Radiology 2007; 245: 541–548.

36. *Warlow C., van Gijn J., Dennis M. et al.* Stroke: practical management. 3rd ed. Blackwell Publishing, 2008: 1008.

Cerebral perfusion changes in patients with carotid artery stenosis after surgical revascularization

A.N. Sergeeva, R.N. Konovalov, D.V. Sergeev, A.S. Suslin, M.V. Krotenkova, S.I. Skryilev, M.A. Piradov

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Keywords: CT perfusion, cerebral perfusion, cerebral hemodynamics, carotid artery stenosis, carotid artery revascularization.

Assessment of cerebral perfusion and collateral circulation in patients with carotid stenosis might have prognostic value for effective blood flow restoration after carotid revascularization. To evaluate the changes of cerebral perfusion we studied 41 patients with moderate and severe carotid stenosis before and after surgical or endovascular treatment. Perfusion CT at the level of basal ganglia was performed in 17 patients with moderate (50–69%) and 24 patients with severe (70–99%) carotid stenosis for 3 times: before intervention (transluminal angioplasty with stenting or carotid endarterectomy), 3 to 7 days and 1 to 3 months after treatment. Additionally, single CT perfusion study was done in 39 patients without carotid stenosis (control group). We found that surgical recanalization of internal carotid artery may aid restoring cerebral blood flow characteristics in the MCA area to the levels similar to those in control group (namely, decrease of MTT and CBV and increase of CBF). However, in anterior and posterior watershed zones, which are known to be the most vulnerable by chronic hypoperfusion, blood flow normalization was seen only in patients with complete circle of Willis and with moderate carotid stenosis.Thus, prognostic factors for inadequate blood flow restoration in patients with carotid artery stenosis after revascularization include severe stenosis (>70%) and incomplete circle of Willis.

Контактный адрес: Сергеева Анастасия Николаевна – мл. науч. сотр. отд. лучевой диагностики ФГБУ «Научного центра неврологии» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-22-05; e-mail: sergeevan83@gmail.com;

Коновалов Р.Н. – ст. науч. сотр. отд. лучевой диагностики;

Сергеев Д.В. – науч. сотр. отд. реанимации и интенсивной терапии;

Суслин А.С. – науч. сотр. отд. лучевой диагностики;

Скрылев С.И. – зав. отд. сосудистой и эндоваскулярной хирургии;

Кротенкова М.В. – зав. отд. лучевой диагностики;

Пирадов М.А. – член-корр. РАМН, зав. отд. реанимации и интенсивной терапии.

О неврологических проявлениях B_{12}-дефицитной анемии

Г.В. Зырина

ГБОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия Минздрава России

Целью работы явилось изучение частоты и характера неврологических проявлений B_{12}-дефицитной анемии. Наблюдалось 52 больных, из которых неврологические проявления фуникулярного миелоза имелись у 30 (57%). Наиболее часто были выявлены нарушения чувствительности, изменение ахилловых и коленных рефлексов, нарушения походки. Полное исчезновение неврологических проявлений B_{12}-дефицитной анемии возможно только при легкой степени фуникулярного миелоза.

Ключевые слова: B_{12}-дефицитная анемия, фуникулярный миелоз.

B_{12}-дефицитная анемия (перницозная анемия или болезнь Аддисон-Бирмера) – относительно редкое заболевание, обусловленное недостатком в организме витамина B_{12}. Типичная клиническая картина B_{12}-дефицитной анемии складывается из трех синдромов: анемического, поражения желудочно-кишечного тракта и разнообразных расстройств нервной системы, которые в целом соответствуют фуникулярному миелозу.

Однако нередко встречаются больные, у которых в клинической картине B_{12}-дефицитной анемии доминирует синдром поражения нервной системы, что, естественно, вынуждает их обратиться за помощью к неврологу. В этих случаях от последнего зависит правильная диагностика заболевания и дальнейшее лечение, поскольку поспешное назначение им витамина B_{12} очень быстро приводит к исчезновению из костного мозга мегалобластов, которые являются патогномоничным признаком перницозной анемии. Это затрудняет распознавание истиной природы неврологических нарушений [2, 6]. С сожалением следует признать, что до настоящего времени неврологические проявления B_{12}-дефицитной анемии не систематизированы и не имеют четкого описания.

Поставлена **цель**: описать и систематизировать неврологические проявления у больных B_{12}-дефицитной анемией и сопоставить их с другими признаками заболевания.

Материал и методы

В течение 7 лет совместно с гематологами обследовано 52 больных с впервые выявленной B_{12}-дефицитной анемией (20 мужчин, 32 женщины, средний возраст – 64,3 года). Диагноз был верифицирован клинически, подтвержден исследованием пунктата костного мозга. Специально следует отметить, что у всех больных в пунктате костного мозга были обнаружены мегалобласты.

Всем больным было проведено тщательное неврологическое исследование с привлечением в необходимых случаях электроэнцефалографии (18 больных), электронейромиографии (25), магнитно-резонансной или компьютерной томографии (10), эзофагогастродуоденоскопии (29). Согласно классификации П.М. Альперина и Ю.Г. Митерева [1], анемия легкой степени тяжести (Hb – 110–90 г/л) имелась у 13 больных, средней степени (Hb – 89–70 г/л) – у 29 и тяжелая анемия (Hb – 69 г/л и ниже) – у 10 больных.

Следует отметить, что среди обследованных больных не было строгих вегетарианцев, пациентов, перенесших гастрэктомию, страдающих болезнью Крона, глистной инвазией (дифиллоботриоз), лиц, длительно принимающих лекарственные препараты (аминосалициловая кислота, неомицин и др.), а также лечившихся инъекциями витамина B_{12}. Сказанное позволяло исключить симптоматический характер B_{12}-дефицитной анемии и ее цитологически неподтвержденные варианты.

Результаты и их обсуждение

При осмотре больных обращала на себя внимание соломенно-желтая окраска кожных покровов и склер (38; 73%). При этом частота выявления этого симптома отчетливо нарастала с увеличением тяжести анемии. Нормальный индекс массы тела (18,5–24,9 кг/м^2) встретился у 29 больных, сниженный (<18,5 кг/м^2) – у одного, повышенный (>25,0 кг/м^2) – 22 больных. Это соответствует наблюдениям Л.И. Идельсона [4] и в целом свидетельствует, что истощение среди больных B_{12}-дефицитной анемией, несмотря на наличие тяжелого заболевания, встречается относительно редко.

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта имелись у большинства больных и были достаточно специфичны. Так, жалобы на тяжесть или боли в эпигастральной области, на отрыжку, тошноту, снижение аппетита как субъективные проявления атрофического гастрита имелись у 37 (71,1%) больных. Последнее было подтверждено при эзофагогастродуоденоскопии и биопсии слизистой. Особо следует отметить наличие у части больных глоссита (язык Гюнтера; 19; 36,5%) – язык малиновой окраски со сглаженными сосочками («лакированный»). У части больных (8;15,4%), помимо этого, на кончике и краях языка имелись участки воспаления с эрозиями. У 13 (25%) больных пальпировалась селезенка, у 10 (19,2%) наблюдалось увеличение размеров печени.

Со стороны сердечно-сосудистой системы выявлялось расширение границ относительной сердечной тупости влево (на 1–2 см), наклонность к тахикардии (средняя частота сердечных сокращений – 79,8 в 1 мин) и артериальной гипотонии (110/70 –100/60 мм рт. ст.).

В крови у обследованных больных обычно выявлялась гиперхромная (43; 82,7%), реже нормохромная анемия (9; 17,3%), умеренная лейкопения и тромбоцитопения. Со стороны эритроцитов отмечался анизоцитоз, макроцитоз и наличие в них остатков ядра (тельца Жолли и кольца Кебота). Количество ретикулоцитов было снижено или нормально. Нередко выявлялись эритрокариоциты.

В костном мозге обнаруживалось раздражение красного ростка, а также выявлялись мегалобласты, характерный признак перцинозной анемии.

На основании представляемых жалоб и результатов объективного неврологического обследования все больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 22 (43%) больных, которые предъявляли жалобы на общую слабость, одышку при физической нагрузке, быструю утомляемость, головокружение, т.е. жалобы, характерные для анемии, однако субъективные и объективные знаки, указывающие на поражение нервной системы, у них отсутствовали. Необходимо отметить, что большинство этих больных (18) обратилось первоначально к терапевту.

Во 2-ю группу вошло 30 (57%) больных, у которых наряду с указанными выше жалобами имелись также субъективные и объективные проявления, типичные для фуникулярного миелоза. Следует отметить, что если больные 1-й группы предъявляли жалобы на общую слабость, то пациенты 2-й, как правило, к этому добавляли, что их преимущественно беспокоит слабость в ногах и руках.

Сопоставление больных 1-й и 2-й групп в зависимости от тяжести анемии не выявило какой-либо закономерности. Так, анемия легкой степени тяжести имелась в 1-й и 2-й группах соответственно в 5 и 7 случаях, средней степени – в 13 и 16 и тяжелая анемия в 4 и 6 случаях. Подобная ситуация отмечена и другими исследователями [1, 3, 4]. Сказанное позволяет полагать, что в возникновении неврологических проявлений перцинозной анемии основную роль играет не столько тяжесть анемии, сколько ее длительность. Однако судить о длительности указанной патологии врачу всегда затруднительно. Обычно к постепенно нарастающей анемии больные хорошо адаптируются и обращаются к врачу, когда их компенсаторные возможности исчерпаны или когда появляются неврологические нарушения.

И далее, как свидетельствуют приведенные данные, появление признаков поражения нервной системы не является облигатным проявлением B_{12}-дефицитной анемии. Они возникают лишь у 57% больных и для их появления необходимы, по-видимому, какие-то дополнительные условия, а не только сам дефицит витамина B_{12}. Частота субъективных и объективных неврологических расстройств, выявленных у 30 больных перцинозной анемией, представлена в табл. 1.

Особый интерес представляют больные 2-й группы, среди которых, кстати, первоначально к неврологу за помощью обратилось 12 пациентов. Необходимо сказать, что неврологи увидели необычность состояния больного, при котором неврологическая симптоматика в целом не соответствовала той, которая характерна для «банального» поражения нервной системы. Это заставило их воздержаться от стандартного назначения витамина B_{12}, продолжить обследование и в конечном итоге поставить правильный диагноз.

таблица 1: Частота основных неврологических симптомов у больных B_{12}-дефицитной анемией (n и %).

Симптом субъективный (жалоба)	Всего	%
Слабость в конечностях: в ногах в руках	 18 8	 60 36,9
Парестезии: в руках и ногах только в ногах только в руках	25 14 10 1	83,3 46,6 33,3 3,3
Боли в конечностях: в ногах в руках	 6 6	 20 20
Неуверенность при ходьбе	12	40
Симптом Лермитта	5	16,7
Симптом объективный		
Нарушение чувствительности: тактильной болевой глубокой вибрационной	30 10 4 15 28	100 33,3 13,3 50 93,3
Атаксия при ходьбе	12	40
Неустойчивость в позе Ромберга	11	36,6
Нарушение коленных рефлексов: оживление снижение или отсутствие асимметрия	 6 10 2	 20 33,3 6,7
Положительный симптом Бабинского	3	10
Клонус стоп	2	6,6

Можно полагать, что, напротив, слишком поспешное назначение больным с, казалось бы, бесспорным поражением периферической нервной системы витамина B_{12} делает постановку правильного диагноза в последующем весьма затруднительным, поскольку распознавание фуникулярного миелоза без наличия анемии и мегалобластов в пунктате костного мозга практически невозможно. Кстати, следует заметить, что непосредственное определение концентрации витамина B_{12} в крови недостаточно информативно в диагностике перцинозной анемии.

В табл. 1 приведена частота выявления основных неврологических симптомов у больных B_{12}-дефицитной анемией. Представленные данные позволяют, с одной стороны, считать, что неврологическая симптоматика, которая может встретиться у больных B_{12}-дефицитной анемией, достаточно разнообразна, а с другой, высказаться о наиболее значимых клинических признаках фуникулярного миелоза, характерного осложнения этой патологии. Если говорить о специфических субъективных проявлениях фуникулярного миелоза, а именно, слабость в конечностях, парестезии, боли в них и симптом Лермитта, то однозначно можно отметить, что первые два признака имеют первостепенное значение в диагностике, поскольку встретились у подавляющего числа больных. Необходимо подчеркнуть, что парестезии обычно возникали спонтанно, были длительными и, как правило, симметричными. При этом следует отметить, что все указанные субъективные проявления касались преимущественно нижних конечностей.

Надо подчеркнуть, что жалоба на парестезии в конечностях была не только самой частой, но, судя по анамнезу, она была, пожалуй, и самой ранней. Нередко больные длительное время не придавали значения этим ощущениям, и только прогрессирование заболевания и появление других признаков заставляло их обратиться к врачу.

Что же касается симптома Лермитта, то следует обратить внимание, что, хотя он встречался относительно редко и возникал обычно при резком наклоне головы кпереди, но внезапное и сильное ощущение прохождения «электрического тока» по всей длине позвоночника с переходом иногда на руки и ноги, производило на больных тягостное впечатление.

Из объективных признаков фуникулярного миелоза наибольшего внимания заслуживает нарушение чувствительности, которое было выявлено у абсолютного большинства больных. При этом наиболее редко наблюдалась болевая гипестезия (13,3%), тактильная – у 1/3 больных, тогда как вибрационная была нарушена практически у всех пациентов. Можно полагать, что эти особенности нарушения чувствительности могут быть с успехом использованы при диагностике этой патологии.

Касаясь рефлексов с конечностей, следует отметить, что они были нарушены (отсутствовали или резко снижены) практически только на ногах и касались коленных и ахилловых рефлексов. Такие симптомы, как астереогноз, положительный симптом Бабинского и клонус стоп, встречались относительно редко и только у больных с наличием других ярко выраженных проявлений фуникулярного миелоза.

Важнейшей особенностью выявленных неврологических симптомов была их симметричность и преимущественное поражение нижних конечностей, что, несомненно, может иметь значение в дифференциальной диагностике.

Атаксия при ходьбе встретилась в 40% случаях и наблюдалась в основном у больных со значительными неврологическими проявлениями фуникулярного миелоза, преимущественно в нижних конечностях. С этим же отчасти связана и неустойчивость в позе Ромберга (36,6%).

Изредка может наблюдаться у таких больных снижение остроты зрения с формированием центральной скотомы, отсутствие обоняния и вкуса, нарушение деятельности сфинктеров [7, 8]. Однако среди обследованных больных указанные симптомы не встретились.

Особого рассмотрения требуют нервно-психические нарушения у больных фуникулярным миелозом. У наблюдавшихся больных указанные расстройства были достаточно разнообразны: повышенная раздражительность, апатия, сонливость, подозрительность. В литературе [6, 8, 13] указывается, что иногда у больных B_{12}-дефицитной анемией могут наблюдаться психозы со спутанностью сознания, галлюцинации как зрительные, так и слуховые, деменция. У наблюдавшихся больных подобные расстройства психики не выявлялись.

На электроэнцефалограмме у половины (9) обследованных больных имелись неспецифические патологические изменения, которые не коррелировали ни с тяжестью анемии, ни с выраженностью неврологических проявлений заболевания. Не было выявлено каких-либо особых изменений на томограммах головного и спинного мозга, сделанных с помощью магнитно-резонансной или компьютерной томографии.

Особо стоит вопрос о наличии у больных B_{12}-дефицитной анемией, осложненной фуникулярным миелозом, полиневропатии. При этом последняя рассматривается как обособленное состояние нервной системы, которое встречается при фуникулярноем миелозе в 30–70% случаев [9, 11, 12]. Полученные нами данные позволяют со всей определенностью считать, что четкая клиника полиневропатии имелась у 11 (37%) больных из 30. У них выявлялись все классические клинические признаки полиневропатии, а именно, начало проявлений с нижних конечностей, парестезии, исчезновение или резкое снижение ахилловых рефлексов, уменьшение чувствительности по типу носков на ногах или перчаток на руках. Наличие полиневропатии было верифицировано с помощью электронейромиографии, обнаружившей признаки аксональной, преимущественно сенсорной и сенсомоторной полиневропатии. Однако следует отметить, что изолированная полиневропатия имелась только у 2 больных, тогда как у остальных 9 она проявлялась на фоне других признаков фуникулярного миелоза.

Нам представляется, что возникновение полиневропатии у больных перцинозной анемией не является каким-либо особым поражением нервной системы, а является достаточно частым проявлением клиники фуникулярного миелоза.

На основании имеющихся клинических данных можно определенно сказать, что фуникулярный миелоз у больных перцинозной анемией первоначально проявляется появлением парестезий и снижением вибрационной чувствительности в дистальных отделах нижних конечностей. Постепенно присоединяются и другие субъективные и объективные признаки этой патологии. Однако пока не появилось изменений походки, которой обычно всегда сопутствуют значимые патологические знаки и, прежде всего, отсутствие или резкое снижение ахилловых или коленных рефлексов, можно говорить о легкой степени тяжести фуникулярного миелоза. Видимое нарушение походки, по-видимому, можно рассматривать как основной (ведущий) признак, свидетельствующий о средней степени тяжести этой патологии. О тяжелом фуникулярном миелозе [6, 10, 12] можно, вероятно, говорить в тех случаях, когда больные теряют способность самостоятельно передвигаться, нуждаются в постороннем уходе и у них появляются серьезные изменения со стороны центральной нервной системы вплоть до развития деменции. Надо полагать, что в этом случае дегенеративные изменения распространяются и на головной мозг. Среди наших больных подобных случаев не встретилось.

Учитывая сказанное, можно считать, что среди 32 наблюдавшихся больных B_{12}-дефицитной анемией, осложненной фуникулярным миелозом, у 18 (60%) имелось легкое поражение нервной системы, а у 12 (40%) – средней тяжести.

Несмотря на то, что сложилось достаточно четкое впечатление о стадийности развития фуникулярного миелоза, все-таки о конкретной клинической картине этой патологии высказаться затруднительно, поскольку у каждого больного был как бы свой индивидуальный набор патоло-

гических признаков и степени их выраженности. Этот парадокс, как нам представляется, находит свое объяснение в сущности патогенеза фуникулярного миелоза, в основе которого лежит нарушение синтеза в организме метионина, в создании которого участвуют витамин B_{12}. Как известно, при этой патологии происходит поражение задних и боковых столбов спинного мозга. К признакам патологии задних столбов относятся расстройства глубокой чувствительности, атаксия, исчезновение сухожильных рефлексов. Поражение боковых столбов вызывает слабость конечностей с повышением сухожильных рефлексов, патологические пирамидные знаки, повышение мышечного тонуса. В целом из признаков, свидетельствующих о степени вовлечения в патологический процесс задних и боковых столбов спинного мозга, и складывается неврологическая картина фуникулярного миелоза. Поскольку при перцинозной анемии дегенеративные изменения в указанных отделах мозга возникают не одномоментно и не протекают равномерно, скорее всего, и объясняет разнообразие клинических проявлений фуникулярного миелоза.

В настоящее время лечение больных перцинозной анемией хорошо отработано и сводится к назначению витамина B_{12}. Нами использовалась методика, предложенная гематологами [8] – 1000 мкг витамина B_{12} внутримышечно ежедневно. После полной нормализации показателей крови (обычно в течение 4–5 нед.) переходили на закрепляющую терапию (цианокобаламин по 1000 мкг еженедельно в течение 2 мес.), а далее на поддерживающую (1000 мкг 1 раз в месяц). Диспансерное наблюдение осуществлялось гематологом с консультацией невролога.

Неврологические изменения у больных, у которых проявления фуникулярного миелоза соответствовали легкой степени тяжести, исчезли практически полностью. При этом первоначально прекращались парестезии, а потом переставали регистрироваться и другие патологические знаки. При этом неврологическая реституция в среднем отставала от гематологической на 10–14 дней. Все это в целом свидетельствовало, что дегенеративные изменения в задних и боковых столбах спинного мозга в этом случае были относительно слабо выражены и, по-видимому, возникли недавно.

Напротив, при фуникулярном миелозе средней степени тяжести добиться полного исчезновения неврологической симптоматики не удалось. Оставались жалобы, прежде всего на слабость в ногах, изменения походки и объективные патологические симптомы. Следовательно, успех лечения четко был связан с глубиной и, возможно, с длительностью поражения нервной системы при дефиците витамина B_{12}.

Таким образом, проявления фуникулярного миелоза регистрируются примерно у половины (57%) больных перцинозной анемией. Эти проявления весьма разнообразны, они отражают различную глубину и давность поражения нервной системы. Успех в достижении гематологической ремиссии гарантирован применением витамина B_{12}, тогда как эффективность купирования проявлений фуникулярного миелоза определяется степенью (давностью?) поражения нервной системы.

За обращением к неврологу пожилого больного с разнообразной неврологической и соматической симптоматикой и, прежде всего, с признаками анемии и поражения желудка должно обязательно следовать его углубленное обследование с консультацией гастроэнтеролога и гематолога. Только подтверждение диагноза B_{12}-дефицитной анемии или, напротив, ее полное исключение дает право на применение витамина B_{12}.

Выводы

1. Клинические проявления фуникулярного миелоза выявляются у 57% больных перцинозной анемией.
2. Неврологические признаки фуникулярного миелоза весьма разнообразны и отражают глубину поражения спинного мозга. При этом самыми ранними симптомами этой патологии являются парестезии и разнообразные нарушения чувствительности на ногах и руках.
3. Полный успех купирования витамином B_{12} неврологических проявлений фуникулярного миелоза возможен только при легких проявлениях этой патологии.

Список литературы

1. *Абрамов М.Г. Лопатина В.В.* Анализ ошибок в диагностике B_{12}-дефицитной анемии. Терапевтический архив 1989; 4: 139–143.

2. *Альперин П.М., Митерев Ю.Г.* К вопросу о классификации железодефицитных анемий. Гематология и трансфузиология 1983; 9: 11–14.

3. *Зырина Г.В.* Фуникулярный миелоз. – В кн. «Общие и частные вопросы медицины. Тверь. «Фактор», 2010: 145–147.

4. *Идельсон Л.И.* Мегалобластные анемии. Терапевтический архив 1978; 7: 139–148.

5. *Крылов А.А.* Анемия Аддисона-Бирмера: клинические проблемы в период диагностики и терапии. Терапевтический архив. 1991; 7: 126–128.

6. *Мамаев Н.Н., Рябов С.И.* Гематология: Руководство для врачей. Спб.: СпецЛит, 2008: 543 с.

7. *Мументалер М., Маттле Х.* Неврология. М: МЕДпресс-информ, 2009: 920.

8. Руководство по гематологии: 3 т. Т. 3 (под ред. А.И. Воробьева) М.: Нью-медиа-мед, 2005: 416.

9. *Супонева Н., Павлов Э.* Диагностика и базовая терапия хронических полиневропатий. Врач 2009; 9: 43–44.

10. *Atanassova P.A.* A case of encephalomyelopolyneuropathy in vitamin B_{12} deficiency. Folia Med (Plovdiv). 2004; 46 (4): 52–4.

11. *Brieva L., Ara J.R., Bertol V., Canellas A., del Agua C.* Polyneuropathy caused by vitamin B_{12} deficiency secondary to chronic atrophic gastritis and giardiasis Rev Neurol. 1998 Jun; 26 (154): 1019–1020.

12. *Puntambekar P., Basha M.M., Zak I.T., Madhavan R.* Rare sensory and auto-nomic disturbances associated with vitamin B_{12} deficiency. J Neurol Sci. 2009 Dec 15; 287 (1–2): 285–287.

13. *Saracaceanu E., Tramoni A.V., Henry J.M.* An association between subcortical dementia and pernicious anemia - a psychiatric mask. Compr Psychiatry, 1997 Nov-Dec; 38 (6): 349–351.

Neurological manifestation of vitamin B_{12}-deficiency anemia

G.V. Zyrina

Tver State Medical Academy

Keywords: vitamin B_{12}-deficiency anemia, funicular myelosis.

Aim of this study was to learn frequency and features of neurological signs in patients with vitamin B_{12}-deficiency anemia. 52 patients were observed. 30 patients (57%) had clinical signs of funicular myelosis. It was manifested by sensory disorders, achille and knee reflexes changes, walking disturbances. Complete reduction of neurological signs is possible only in mild grade of funicular myelosis.

Контактный адрес: Зырина Галина Виоленовна – канд. мед. наук, доц. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ТГМА. 170036, Тверь, ул. Успенского, д. 10. Тел.: +7 (4822) 53-85-65, +7 (903) 808-61-95; e-mail: gzyrina@yandex.ru

Том 8. № 1 2014
www.annaly-nevrologii.ru

Динамическое исследование реорганизации коры и структуры проводящих путей при ремиттирующем рассеянном склерозе с парезом кисти

С.Н. Куликова, А.В. Переседова, М.В. Кротенкова, В.В. Брюхов, О.В. Трифонова, И.А. Завалишин

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Характерными симптомами при рассеянном склерозе (РС) являются двигательные нарушения, неизбежно приводящие на определенном этапе заболевания к инвалидизации, в т.ч. из-за несостоятельности/истощения адаптивных компенсаторных механизмов при обширных структурных повреждениях. При этом парез кисти с нарушениями мелкой моторики значительно влияет на качество жизни пациентов, т.к. отражается на повседневной активности и профессиональных навыках. В связи с этим целью работы являлось проведение динамического клинико-структурно-функционального анализа пареза кисти у однородной группы пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом. В исследование были включены 25 пациентов в возрасте 19–50 лет с ремиттирующим рассеянным склерозом во время обострения, проявлявшегося в т.ч. односторонним легким парезом кисти. Осмотр в динамике выполнен через 3 месяца (в стадии развития стойкой ремиссии). 12 здоровых испытуемых в возрасте 23–30 лет составили контрольную группу. Всем пациентам проводили неврологическое обследование. Как пациентам, так и контрольной группе была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) спинного мозга и головного мозга, включавшая в себя последовательности для получения данных функциональной МРТ (фМРТ) и диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ). При анализе МРТ у всех пациентов развитие двигательных нарушений было обусловлено очагами демиелинизации в спинном мозге на уровне шейного отдела позвоночника (в головном мозге по ходу кортикоспинального тракта очагов не было). При обработке данных фМРТ во время обострения были получены разнонаправленные изменения активации коры головного мозга, что позволило разделить пациентов на две подгруппы, отличавшиеся между собой и от контрольной группы также по данным ДТ-МРТ и результатам исследования глубокой (вибрационной) чувствительности. Через три месяца во время ремиссии было обнаружено достоверно менее полное восстановление мелкой моторики в подгруппе с асимметричным снижением вибрационной чувствительности на стороне пареза, сопровождавшееся также меньшим восстановлением активации коры.Полученные данные позволяют предположить, что реорганизация коры при клинически сходном парезе определяется не только эфферентным, но и афферентным компонентом. Гетерогенность обнаруженных структурно-функциональных изменений при регрессе двигательных нарушений сопряжена с различными исходными патофизиологическими механизмами и отражается на степени восстановления функции. Выявленные отличия указывают на необходимость дифференцированного подхода к индивидуализированному подбору реабилитационного комплекса при РС.

Ключевые слова: ремиттирующий рассеянный склероз, двигательные нарушения, функциональная МРТ, диффузионно-тензорная МРТ.

Введение.

Клинические проявления рассеянного склероза характеризуются чрезвычайным полиморфизмом, что обусловлено диссеминированным во времени и пространстве поражением ЦНС. Характерными симптомами при РС являются двигательные нарушения, формирующиеся при повреждении на любом уровне нисходящих двигательных систем. При этом парез кисти с нарушениями мелкой моторики значительно влияет на качество жизни пациентов, т.к. отражается на повседневной активности и профессиональных навыках. Помимо типичных двигательных нарушений, у 2–5% больных в основном в дебюте остро или подостро может развиваться афферентный парез, обусловленный поражением задних столбов спинного мозга на уровне шейного отдела, являющихся проводниками суставно-мышечной и вибрационной чувствительности [1].

В последние годы традиционные и сравнительно недавно появившиеся МРТ-последовательности все шире используются в исследованиях пациентов с РС с целью оценки степени поражения ЦНС и изучения механизмов развития необратимого неврологического дефицита [8, 10]. Одним из основных вопросов, на которые пытаются найти ответ с помощью МРТ, является обнаружение факторов, ответственных как за полный или частичный регресс симптомов после обострения, так и за прогрессирующее развитие неврологического дефицита, что может быть связано с функциональной реорганизацией коры головного мозга (КГМ) в ответ на поражение вещества ЦНС и истощением адаптивных механизмов на определенном этапе заболевания, вероятно, в связи с массивными структурными изменениями. Для изучения реорганизации КГМ у больных с РС, используют фМРТ [2]. Главным выводом, который можно сделать, исходя из результатов ранее проведенных исследований, является то, что у пациентов с РС действительно наблюдается функциональная перестройка КГМ.

Адаптивные механизмы на ранних стадиях РС характеризуются увеличением активации областей коры, непосредственно участвующих в выполнении определенного задания, а по мере прогрессирования заболевания и накопления повреждения вещества мозга отмечается все возрастающее вовлечение добавочных областей коры, ответственных за осуществление сложных операций и обучение, мотивацию и планирование [27]. Результатом вышеописанной функциональной перестройки коры в целом является относительная сохранность нормальной функции, однако для проверки данного предположения необходимо проведение длительных исследований в динамике от начала болезни, а также целесообразно комбинирование фМРТ с другими методами, такими как ДТ-МРТ, что, вероятно, поможет объяснить влияние повреждения основных проводящих трактов на прогрессирование болезни. Многочисленные исследования показателей ДТ-МРТ у больных с разными формами течения РС показали, что уже на самых ранних стадиях у них наблюдаются изменения как в очагах демиелинизации, так и во внешне неизмененном белом веществе головного и спинного мозга [6, 11, 20, 22], а также была выявлена связь этих изменений с выраженностью неврологического дефицита и клиническим исходом обострения [13, 31].

Наиболее изученной с помощью фМРТ, в связи с высокой частотой поражения и значительным влиянием на качество жизни пациентов, является двигательная система. Тем не менее большинство исследований проведено у клинически стабильных пациентов во время ремиссии [9, 12] или во время обострения, но при проведении соответствующей медикаментозной терапии и начавшемся регрессе симптомов [25], в то же время динамических исследований на группах больных не проводилось. В связи с этим **целью** настоящего исследования было проведение динамического клинико-структурно-функционального анализа двигательных нарушений у однородной группы пациентов с ремиттирующим РС.

Характеристика пациентов и методы

В исследование были включены 25 пациентов (7 мужчин, 18 женщин) с ремиттирующим РС [31] в возрасте от 19 до 50 лет [26; 42] с доминантной правой рукой (Edinburgh handedness inventory) во время обострения, представленного впервые возникшим односторонним легким парезом кисти до терапии кортикостероидами; у 13 (52%) пациентов наблюдался парез правой руки, у 12 (48%) – левой. Обследование пациентов проводили во время обострения и через 3 месяца во время ремиссии. В контрольную группу были включены 12 здоровых добровольцев [25] в возрасте от 23 до 30 лет [23; 28] с доминантной правой рукой. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом; пациенты и здоровые добровольцы подписали информированное согласие на проведение обследования.

Всем пациентам был проведен неврологический осмотр, включавший в себя оценку неврологического дефицита по шкале EDSS, исследование силы конечности путем проведения динамометрии кисти при опущенной вниз руке (D, бар), оценку мелкой моторики с помощью теста по вставлению колышков в планшет с девятью отверстиями (NHPT, секунды). Для объективной оценки силы и мелкой моторики рассчитывались индексы (I_D и I_{NHPT} соответственно), представляющие собой отношение показателей паретичной руки по отношению к показателям непаретичной.

Комплексное нейровизуализационное обследование проводилось на магнитно-резонансном томографе Siemens MAGNETOM Avanto с величиной магнитной индукции 1,5 Тл и включало в себя последовательности для получения данных функциональной МРТ (ep2d_bold_moco: TR 3750 мс, TE 47 мс; толщина среза 3,0 мм; расстояние между срезами 0,8 mm; измерений 48; размер парадигмы 16 измерений; срезов 36; продолжительность: 3 мин 05 с) в аксиальной проекции отдельно для правой и левой рук, диффузионно-тензорной МРТ (ep2d_diff_mddw_20_p2: TR 4245 мс; TE 94 мс; толщина среза 5,0 мм, расстояние между срезами 1,5 мм, срезов 30; b = 1000; продолжительность: 6 м 11 с) в аксиальной и сагиттальной проекциях, а также исследование головного мозга в режиме Т2-взвешенных изображений в аксиальной проекции (TR 4000 мс; TE 106 мс; толщина среза 5,0 мм; расстояние между срезами 1,5 мм; срезов 20; продолжительность: 2 м 02 с), исследование спинного мозга в режиме Т2-взвешенных изображений в сагиттальной проекции (TR 3500 мс; TE 89 мс; толщина среза 3,0 мм; расстояние между срезами 0,3 мм; срезов 13; продолжительность: 3 м 35 с).

При проведении фМРТ исследования использовалась простая блоковая двигательная парадигма [7], задание которой заключалось в выполнении сгибания-разгибания II-V пальцами кисти с частотой 1 Гц, темп задавался при помощи визуальных стимулов, передававшихся на экран в виде пульсирующей фигуры, амплитуда движения была ограничена 3 см с помощью рамки, аналогичной используемой в мультицентровом исследовании при РС [21]. За время одного сканирования (3 мин 5 сек) происходило чередование 3 периодов покоя и 3 периодов активации, при этом продолжительность каждого периода 30 секунд (8 измерений всего объема головного мозга); в результате для каждого обследуемого было получено 48 измерений всего объема головного мозга. Для обработки данных фМРТ использовался пакет программ SPM5 на базе MATLAB 7.10.0. [14]. Во время предварительного статистического анализа данных фМРТ для каждого обследуемого были получены данные о зонах активации в виде цветных карт, наложенных на анатомические данные, и те же самые данные представлены в цифровом формате с указанием уровня статистической значимости зоны активации, ее объема (в вокселах) и координаты в стереотаксическом пространстве MNI (Montreal Neurological Institute anatomical template). Данный анализ проводился для каждого испытуемого отдельно (порог статистической значимости – $p \leq 0{,}001$ uncorrected) с последующим анализом группы (применялся дизайн one-sample t-test с порогом статистической значимости – $p \leq 0{,}05$ FWE corrected (Family wise error – corrected)). В дальнейшем для локализации зон интереса по полям Бродманна, просмотра и представления полученных данных использовался xjView 8.4 (Human Neuroimaging Lab, Baylor College of Medicine) также на базе SPM5. При анализе данных фМРТ в контрольной группе была определена основная зона интереса – первичная сенсомоторная кора (рис. 1). Для интересующих зон активации в каждом полушарии были получены их объемы в вокселах и коэффициент латерализации K, рассчитываемый по формуле [P/NP] (где P – объем активации при движении паретичной рукой, NP – объем активации при движении непаретичной рукой). Предварительный анализ фМРТ данных в группе пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (РРС) во время обострения показал разнонаправлен-

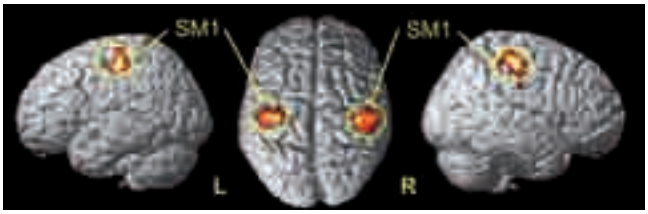


рис. 1: Активация SM1 при движении правой и левой кистью в контрольной группе, $p_{FWEcorr}<0,05$, T=7, Z>5. Правая рука: объем зоны активации 3547 вокселов, MNI (x, y, z) -32, -20, 51 {мм}. Левая рука: объем зоны активации 3486 вокселов, MNI (x, y, z) 50, -25, 54 {мм}.

ные изменения активации первичной моторной коры при движении паретичной рукой по сравнению с активацией при движении непаретичной рукой. В связи с этим по данным коэффициента латерализации K все пациенты с РРС были разделены на 2 подгруппы: в первую подгруппу вошли пациенты с K<1 (зона активации (в вокселах) при движении паретичной рукой меньше, чем при движении непаретичной рукой), во вторую – с K>1 (зона активации (в вокселах) при движении паретичной рукой больше, чем при движении непаретичной рукой).

Обработка данных ДТ-МРТ проводилась с помощью стандартного приложения Neuro 3D, Siemens. При этом на станции Syngo Siemens на полученных автоматически картах у каждого испытуемого вручную обводились зоны интереса в следующих областях: в кортикоспинальном тракте на уровне моста мозга с обеих сторон, ножек мозга, средней трети заднего бедра обеих внутренних капсул [16], в медиальной петле (совокупность волокон вторых нейронов всех видов чувствительности противоположной стороны тела) на уровне средних мозжечковых ножек с

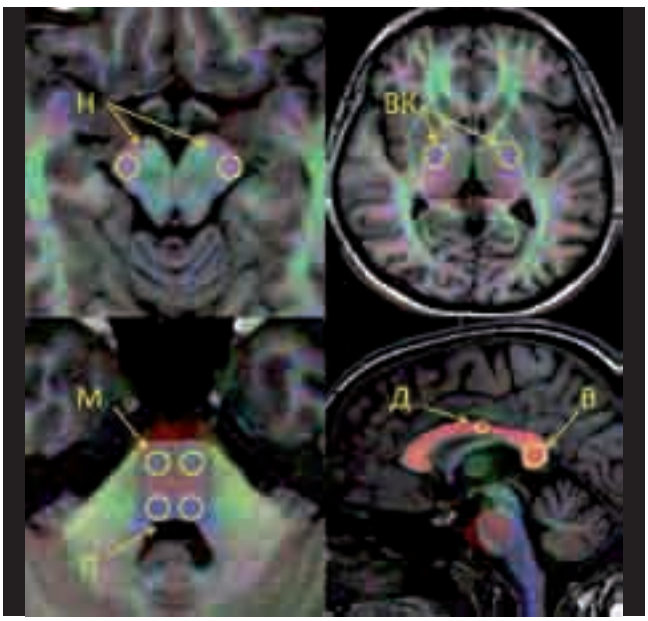


рис. 2: Зоны интереса, нанесенные на цветные FA-карты, совмещенные с T1-взвешенными изображениями, в которых регистрировались параметры ДТ-МРТ: КСТ на уровне моста мозга (М), ножек мозга (Н), внутренних капсул (ВК) с обеих сторон, медиальные петли (П), двигательная зона (Д) и валик (В) мозолистого тела.

обеих сторон, в валике и двигательной зоне мозолистого тела [15] (рис. 2). Для оценки структурных изменений волокон белого вещества по данным ДТ-МРТ использовались следующие показатели: средняя диффузионная способность ($MDx10^{-5}мм^2/с$) [3; 24]; фракционная анизотропия (FA) [11]; аксиальный коэффициент диффузии ($AD x 10^{-5}мм^2/с$) [4; 28]; радиальный коэффициент диффузии ($RD x 10^{-5}мм^2/с$) [19; 23].

Сравнительный анализ полученных данных проводился с помощью пакета программ Statistica 8.0 (U-критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона), ROC-анализ – с помощью пакета программ SPSS 20.0. Данные представлены в виде медианы, 25% и 75% квартилей (Me [25%; 75%]). Статистически значимыми считались результаты при $p<0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов

Основным условием включения пациентов в исследование было наличие (наряду с другими симптомами обострения РС) одностороннего легкого пареза кисти – 1 [1; 1] балл по шкале НИИ Неврологии РАМН (Столярова Л.Г. и соавт., 1982).

Клинические характеристики подгрупп пациентов с РРС представлены в табл. 1. Обе подгруппы значимо отличались между собой по результатам исследования вибрационной чувствительности. В первой подгруппе она была асимметрично снижена на стороне пареза у 13 (87%) больных, во второй подгруппе у 6 (60%) больных вибрационная чувствительность на руках была снижена симметрично, а у 2 (20%) не была изменена. При этом данные динамометрии и NHPT значимо отличались в паретичной руке по сравнению с непаретичной.

таблица 1: Демографические и клинические характеристики пациентов с РРС на момент включения в исследование (во время обострения) и через три месяца. Данные представлены в виде медианы [1 и 3 квартилей].

Пациенты с РРС	Обострение		Ремиссия	
	1 подгруппа	2 подгруппа	1 подгруппа	2 подгруппа
Количество	15	10	15	10
Коэффициент латерализации K	0,38 [0,24; 0,6]	2,06 [1,67; 2,84]	0,67 [0,39;1,3]	0,99 [0,6; 2,8]
Возраст	30,5 [27; 35,7]	30 [25,2; 42]	30,5 [27; 35,7]	30 [25,2; 42]
Пол (муж/жен)	5/10	2/8	5/10	2/8
Длительность болезни (лет)	3,8 [2; 10,3]	5,9 [1,2; 6,3]	4,05 [2,25; 10,55]	6,15 [1,45; 6,55]
EDSS	3,75 [3,5; 4,5]	3,5 [3,5; 4]	3,25 [2;3,5]	3,5 [3; 3,75]
FS (пирамидная симптоматика)	3 [2; 3]	3 [3; 3]	1 [1;1,5]	2 [1,5; 2,5]
FS (нарушения чувствительности)	3 [2; 3]	3 [2; 3]	2,5 [2;3]	3 [2,5; 3]
I_D	0,87 [0,77; 0,89]	0,77 [0,68; 0,87]	0,98 [0,92; 1,04]	0,99 [0,93; 1,07]
I_{NHPT}	1,2 [1,16; 1,44]	1,32 [1,16; 1,57]	1,1 [1,05; 1,16]	0,96 [0,96; 1,08]

При втором обследовании через три месяца все пациенты с РРС отмечали субъективное улучшение и восстановление функций ранее паретичной кисти; степень пареза в ранее паретичной руке по шкале НИИ Неврологии РАМН значимо уменьшилась и была оценена в 0 [0; 0] баллов (Wilcoxon matched pairs test, p=0,005). Общий балл по EDSS значимо уменьшился в обеих подгруппах (Wilcoxon matched pairs test, p<0,05), кроме того, в первой подгруппе наблюдалось значимое уменьшение балла FS по двигательной системе (Wilcoxon matched pairs test, p=0,003). При неврологическом обследовании в первой подгруппе асимметричное снижение вибрационной чувствительности на руках (ниже на руке, в которой ранее наблюдался парез) сохранялось в 53% случаев (8 пациентов), во второй подгруппе асимметрии не наблюдалось. Регресс пареза в кисти подтверждался и результатами динамометрии: показатели динамометрии ранее паретичной руки в обеих подгруппах возросли (Wilcoxon matched pairs test, p<0,05) и стали сравнимы с показателями непаретичной руки. Время выполнения NHPT ранее паретичной рукой уменьшилось также в обеих подгруппах (Wilcoxon matched pairs test, p<0,05), однако при анализе I_{NHPT} между подгруппами были обнаружены значимые различия: в первой подгруппе наблюдалось достоверно менее полное восстановление мелкой моторики по сравнению со второй подгруппой (Mann-Whitney U-Test, p<0,05). Числовые параметры указанных показателей представлены в табл. 1.

Результаты МРТ-исследований пациентов с РРС во время обострения

При анализе МРТ спинного мозга значимых различий между подгруппами по размерам и локализации очагов демиелинизации в шейном отделе позвоночника выявлено не было.

При более детальной оценке результатов группового анализа по данным фМРТ в первой подгруппе (K<1) было обнаружено, что объем активации первичной сенсомоторной коры у пациентов при движении паретичной кистью был более чем в 2 раза меньше, чем при движении непаретичной кистью (рис. 3); в свою очередь во второй подгруппе (K>1) объем активации первичной сенсомоторной коры у пациентов при движении паретичной кистью был более чем в 2 раза больше, чем при движении непаретичной кистью (рис. 4).

При анализе данных ДТ-МРТ были получены следующие различия: в первой подгруппе пациентов с K<1 по сравнению с контрольной группой были обнаружены значимые изменения показателей в соответствующей парезу медиальной петле и во внутренней капсуле КСТ противоположного полушария, в то время как во внутренней капсуле соответствующего парезу КСТ достоверные изменения были выявлены в обеих подгруппах. В то же время в КСТ, соответствующем парезу, на уровне моста мозга отличия выявлены только во второй подгруппе. При этом на данном уровне КСТ показатели первой и второй подгрупп достоверно отличались между собой с большими изменениями именно во второй подгруппе. Числовые значения указанных параметров ДТ-МРТ представлены в табл. 2 в виде медианы [1 и 3 квартилей].

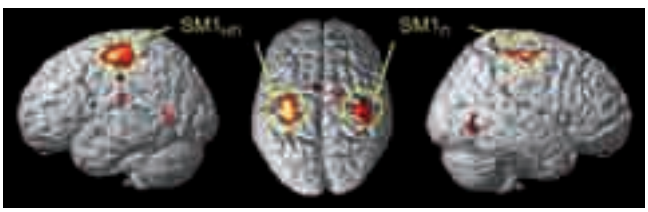


рис. 3: Активация SM1 при движении паретичной (П) и непаретичной (НП) кистью в подгруппе 1 во время обострения, $p_{FWEcorr}$<0,001, T=9, Z>5. Паретичная рука ($SM1_{п}$): объем зоны активации 1435 вокселов, MNI (x, y, z) 44, -34, 63 {мм}. Непаретичная рука ($SM1_{нп}$): объем зоны активации 4802 вокселов, MNI (x, y, z) -28, -19, 55 {мм}.

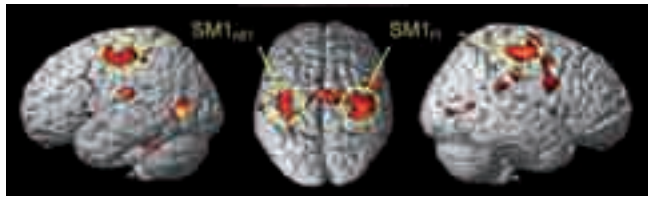


рис. 4: Активация SM1 при движении паретичной (П) и непаретичной (НП) кистью в подгруппе 2 во время обострения, $p_{FDRcorr}$<0,05, T=7, Z>4,69. Паретичная рука ($SM1_{п}$): объем зоны активации 4672 вокселов, MNI (x, y, z42, -25, 57 {мм}. Непаретичная рука ($SM1_{нп}$): объем зоны активации 3060 вокселов, MNI (x, y, z) -40, -12, 49 {мм}.

Корреляционный анализ параметров ДТ-МРТ с данными неврологического обследования в первой подгруппе паци-

таблица 2: Числовые данные параметров ДТ-МРТ в зонах интереса, в которых наблюдались значимые различия, во время обострения.

Зона интереса и параметры ДТИ	Контрольная группа (КГ)	I подгруппа (I)	II подгруппа (II)	Достоверные отличия (p<0,05)*
Медиальная петля (соотв. парезу)				
FA	707,6 [667,9; 724,5]	613 [572,3; 678,6]	725,3 [721; 774,5]	КГ и I, p=0,027
RD	488,7 [439,8; 495,2]	556,4 [485,8; 580,6]	407,47 [353,56; 456,24]	КГ и I, p=0,027
КСТ (внутренняя капсула – соотв. парезу)				
FA	752 [737,7; 770,65]	681,8 [655,9; 706,7]	697,3 [660,1; 730,8]	КГ и I, p=0,00015 КГ и II, p=0,0022
RD	334,6 [317,4; 345,3]	416,1 [372,7; 431,5]	375,5 [364; 401,2]	КГ и I, p=0,00021 КГ и II, p=0,00092
КСТ (внутренняя капсула – противоположное полушарие)				
FA	752 [737,7; 770,65]	688,8 [683,7; 705,8]	712,6 [692,5;761,13]	КГ и I, p<0,0001
RD	334,6 [317,4; 345,3]	388,7 [365,5; 401,2]	349,3 [319,14; 379,36]	КГ и I, p<0,0001
КСТ (мост мозга – соотв. парезу)				
FA	600,1 [541,8; 649,2]	599,3 [556,75; 610,45]	554,2 [474,8; 582,6]	КГ и II, p=0,031 I и II, p=0,03
RD	468,6 [438,3; 500,7]	497,3 [464,7; 509,3]	530,6 [500,75; 562,8]	КГ и II, p= 0,039 I и II, p=0,023

Примечание: *Mann-Whitney U-Test

ентов с РРС выявил отрицательную корреляцию между величиной RD в соответствующей парезу медиальной петле и показателями динамометрии опущенной паретичной руки (метод Спирмена, r=–0,78; p<0,05), т.е. более выраженному изменению показателей RD соответствует меньшая сила в паретичной руке. Во второй подгруппе корреляционный анализ объема активации с показателями мелкой моторики кисти выявил значимую положительную связь между значениями коэффициента латерализации K и временем выполнения NHPT (метод Спирмена, r=0,76, p<0,05), т.е. более длительному выполнению теста паретичной рукой соответствует большая зона активации соответствующей первичной сенсомоторной коры. Кроме того, отмечается наличие отрицательной корреляции между объемом активации и показателями динамометрии опущенной паретичной руки (метод Спирмена, r=–0,61, p<0,05), т.е. большая зона активации первичной сенсомоторной коры соответствует большему неврологическому дефициту.

Полученные структурно-функциональные различия между подгруппами позволяют предположить сочетание поражения афферентных и эфферентных путей в формировании пареза и, следовательно, изменении функциональной активности коры в подгруппе с меньшей зоной активации; преобладание поражения эфферентного КСТ в формировании пареза кисти в подгруппе с увеличенной зоной активации первичной сенсомоторной коры.

Результаты ROC-анализа

В связи с наличием достоверных различий показателей ДТ-МРТ в соответствующем парезу кортикоспинальном тракте на уровне моста мозга между указанными подгруппами больных РС были построены ROC-кривые для FA и RD в данной зоне интереса и получены пороговые значения этих показателей: FA=587 (p=0,033) (рис. 5); RD=498,6 х 10^{-5} мм^2/с (p=0,023). Таким образом, для первой подгруппы больных РРС (K<1) более характерны следующие значения показателей ДТ-МРТ в соответствующем парезу кортикоспинальном тракте на уровне моста мозга: FA>587, RD<498,6 х 10^{-5} мм^2/с; а для второй подгруппы (K>1), напротив:FA<587, RD>498,6 х 10^{-5} мм^2/с. При этом более чувствительным показателем оказался RD, характеризующий диффузионную способность, перпендикулярную направлению максимальной диффузии (чувствительность – 80%, специфичность – 67%), что, вероятно, связано с преимущественным воздействием на его значение изменений миелиновой оболочки [19, 23], тогда как большей специфичностью обладает фракционная анизотропия (чувствительность – 67%, специфичность – 80%).

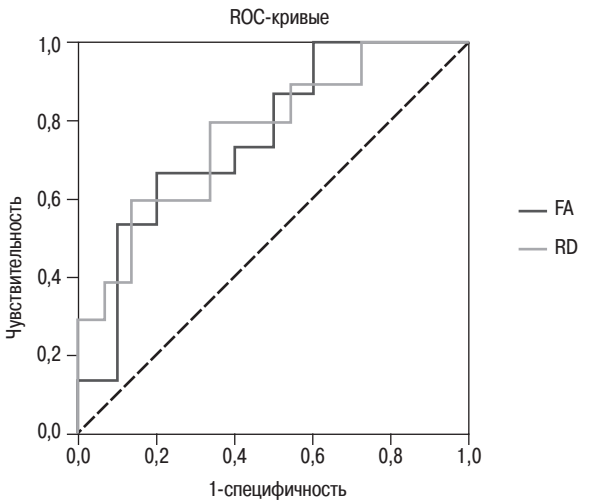


рис. 5: ROC-кривые для значений FA и RD в КСТ на уровне моста мозга, AUC = 0,773, p = 0,023.

Результаты МРТ-исследований пациентов с РРС во время ремиссии

При оценке данных фМРТ через три месяца после обострения во время стойкой ремиссии в первой подгруппе отмечалась тенденция к увеличению зоны активации при движении кистью, в которой ранее наблюдался парез; тем не менее, сохранялся меньший объем активации по сравнению с противоположным полушарием (рис. 6). Во второй подгруппе наблюдалось уменьшение зоны активации первичной сенсомоторной коры при движении кистью, в которой ранее наблюдался парез, до размеров, сравнимых с активацией при движении непаретичной кистью (рис. 7).

При сравнении показателей ДТ-МРТ в отличие от обострения при ремиссии как в первой, так и во второй подгруппе выявлены значимые отличия в медиальной петле, а также в КСТ на уровне внутренних капсул с двух сторон. Подобное увеличение числа зон интереса при ДТ-МРТ, которые значимо отличаются от контрольной группы, возможно, отражает текущий диффузный демиелинизирующий/дегенеративный процесс, характерный признак РС, однако для более достоверного суждения необходимо дальнейшее подтверждение. Числовые значения указанных параметров ДТ-МРТ представлены в табл. 3 в виде медианы [1 и 3 квартилей].

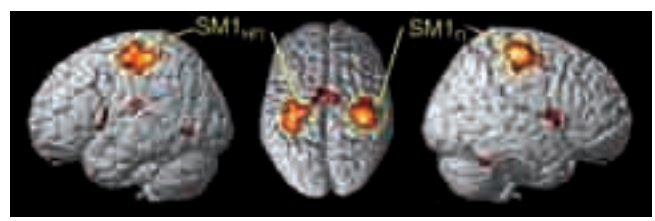


рис. 6: Активация SM1 при движении паретичной (П) и непаретичной (НП) кистью в подгруппе 1 во время ремиссии, $p_{FWEcorr}$<0,001, T=9, Z>6. Паретичная рука ($SM1_{п}$): объем зоны активации 9400 вокселов, MNI (x, y, z) 46, -29, 61 {мм}. Непаретичная рука ($SM1_{нп}$): объем зоны активации 11428 вокселов, MNI (x, y, z) -38, -33, 59 {мм}.

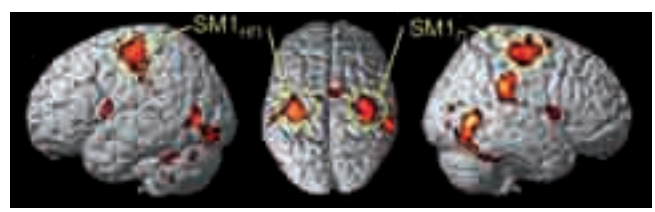


рис. 7: Активация SM1 при движении паретичной (П) и непаретичной (НП) кистью в подгруппе 2 во время ремиссии, $p_{FDRcorr}$<0,05, T=5, Z>4. Паретичная рука ($SM1_{п}$): объем зоны активации 5732 вокселов, MNI (x, y, z) 35, -18, 51 {мм}. Непаретичная рука ($SM1_{нп}$): объем зоны активации 5819 вокселов, MNI (x, y, z) -36, -15, 51 {мм}

таблица 3: Числовые данные параметров ДТ-МРТ в зонах интереса, в которых наблюдались значимые различия, во время ремиссии.

Зона интереса и параметры ДТИ	Контрольная группа (КГ)	I подгруппа (I)	II подгруппа (II)	Достоверные отличия (p<0,05)*
Медиальная петля (соотв. парезу)				
FA	707,6 [667,9; 724,5]	654 [588; 684]	616,65 [568,47; 657]	КГ и I, p=0,025 КГ и II, p=0,027
КСТ (внутренняя капсула – соотв. парезу)				
FA	752 [737,7; 770,65]	687,4 [637,4; 712,3]	736,15 [653,4; 749,4]	КГ и I, p<0,0001 КГ и II, p=0,044
КСТ (внутренняя капсула – противоположное полушарие)				
FA	752 [737,7; 770,65]	693 [649,1; 707,15]	716,75 [679,1; 735,8]	КГ и I, p<0,0001 КГ и II, p=0,0062
КСТ (ножка мозга – соотв. парезу)				
FA	777,5 [745,4; 812,7]	704 [657,6; 766,2]	710,5 [696,2; 754,3]	КГ и I, p=0,0039 КГ и II, p=0,022
КСТ (мост мозга – соотв. парезу)				
FA	600,1 [541,8; 649,2]	565 [511,2; 607,5]	505,2 [480,1; 630,95]	нет
RD	468,6 [438,3; 500,7]	498,7 [465,7; 554,35]	536,1 [466,6; 596]	нет

Примечание: *Mann-Whitney U-Test.

таблица 4: Изменения числовых данных параметров ДТ-МРТ в динамике через 3 месяца после обострения

Подгруппы, зоны интереса и параметры ДТИ	I исследование (обострение)	II исследование (ремиссия)
I подгруппа	Нет достоверных изменений	
II подгруппа	Достоверные отличия (p=0,028)*	
КСТ (внутренняя капсула – соотв. парезу)		
FA	697,3 [660,1; 730,8]	736,15 [653,4; 749,4]

Примечание: *Wilcoxon matched pairs test.

Значимое изменение параметров ДТ-МРТ в динамике наблюдалось лишь во внутренней капсуле соответствующего ранее наблюдавшемуся парезу полушария, которые стали сравнимы с контрольной группой (табл. 4).

Обсуждение

Полученные данные позволяют предположить, что реорганизация коры при клинически сходном парезе, обусловленном шейным спинальным очагом, определяется не только эфферентными, но и афферентными нарушениями. При этом парез, сопряженный, в т.ч. с асимметричным снижением вибрационной чувствительности, во время обострения характеризуется уменьшением активации первичной сенсомоторной коры, а также преобладанием повреждения медиальной петли при относительной сохранности кортикоспинального тракта.

В свою очередь, снижение силы в руке, не сопровождающееся асимметричным снижением глубокой чувствительности, связанное с преимущественным поражением эфферентных двигательных путей, характеризуется компенсаторным увеличением активации соответствующей первичной сенсомоторной коры в ответ на структурные изменения в кортикоспинальном тракте при отсутствии значимых изменений в медиальной петле.

Необходимо отметить, что подобная гетерогенность активации при двигательных нарушениях при ремиттирующем РС, в т.ч. уменьшение зоны, отмечена нами впервые. В ранее выполненных фМРТ-исследованиях при РС с двигательными нарушениями описывалось только увеличение зон активации вне зависимости от формы течения рассеянного склероза [2]. Это может быть связано с особенностями включенных в исследования пациентов: как уже было указано выше, в большинстве работ были обследованы клинически стабильные пациенты во время ремиссии или во время обострения с двигательными нарушениями, но при проведении соответствующей медикаментозной терапии и начавшемся регрессе симптомов [9, 12, 25, 26]; кроме того, у них не наблюдалось и не было в анамнезе расстройств чувствительности в тестируемой конечности [26].

Полученные пороговые значение показателей ДТ-МРТ позволяют с довольно высокой степенью вероятности определить преобладание того или иного компонента пареза у пациентов с обострением РРС, что может играть важную роль для разработки индивидуальных планов реабилитационных программ. Так, например, при инсульте, гемигипестезия является одним из главных предикторов плохого восстановления [5, 29]. Проприоцептивный импульс, возникающий при сокращении мышцы, проецируется на моторную кору посредством таламуса и сенсорной коры; при частом повторении одного и того же движения сенсорный импульс, достигающий сенсомоторной коры, вызывает феномен длительного потенциирования кортикальных нейронов, что может увеличить возбудимость постсинаптических мембран соответствующей группы нейронов [18]. Именно поэтому элемент повторения наряду с наличием обратной связи от проприоцепторов являются необходимыми для восстановления двигательных функций. С этим связана разработка дополнительных методов реабилитации для больных с нарушениями чувствительности, таких как ЭМГ-инициированная электрическая стимуляция мышц [17] или временная функциональная деафферентация пораженной руки [30]. Вероятно, для больных РРС со значительным влиянием деафферентации на компенсаторные реакции следует также применять особые методы реабилитации.

Подтверждением данной гипотезе отчасти служат данные, полученные через три месяца после обострения. Несмотря на восстановление силы в руке в обеих подгруппах, в первой подгруппе с асимметричным снижением вибрационной чувствительности во время обострения, которое сохранялось более чем у половины больных и через 3 месяца, наблюдалось достоверно менее полное восстановление мелкой моторики, чем во второй подгруппе (по результатам NHPT). Кроме того, первая подгруппа во время ремиссии характеризовалась сохранением меньшей зоны активации при движении рукой, в которой ранее наблюдался парез, однако наблюдалась тенденция к увеличению ее размеров по сравнению с периодом обострения. Во второй подгруппе с более полным восстановлением мелкой моторики размеры зон активации при движении руками через

три месяца стали сопоставимы. Выявленные динамические изменения активации первичной сенсомоторной коры во второй подгруппе согласуются с описанными ранее результатами динамического фМРТ исследования на одной пациентке с РРС после обострения с двигательными нарушениями [25].

В заключение необходимо отметить, что впервые выявленная гетерогенность обнаруженных структурно-функциональных изменений при развитии и регрессе двигательных нарушений сопряжена, вероятно, с различными исходными патофизиологическими механизмами. При этом, сочетание пареза с относительной деафферентацией коры, проявляющейся асимметричным снижением вибрационной чувствительности, характеризуется менее благоприятным прогнозом для восстановления. Выявленные отличия между подгруппами указывают на необходимость дифференцированного, индивидуализированного подхода к реабилитации пациентов, что, однако, должно быть подтверждено данными длительных тщательно спланированных динамических исследований.

Список литературы

1. *Гусев Е.А., Завалишин И.А., Бойко А.Н.* Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. Клиническое руководство. М.: Реал Тайм, 2011: 528.

2. *Завалишин И.А., Переседова А.В., Кротенкова М.В. и др.* Кортикальная реорганизация при рассеянном склерозе (обзор литературы). Анналы клинич. и эксперим. неврол. 2008; 2 (2): 28–34.

3. *Basser P.J., Pierpaoli C.* Microstructural features measured using diffusion tensor imaging. J Magn Reson B 1996; 111: 209–219.

4. *Budde M.D., Kim J.H., Liang H.F. et al.* Toward accurate diagnosis of white matter pathology using diffusion tensor imaging. Magn Reson Med 2007; 57: 688–695.

5. *Carey L.M.* Somatosensory loss after stroke. Crit Rev Phys Rehabil Med. 1995; 7: 51–91.

6. *Ciccarelli O., Wheeler-Kingshott C.A., McLean M.A. et al.* Spinal cord spectroscopy and diffusion-based tractography to assess acute disability in multiple sclerosis. Brain 2007; 130: 2220–2231.

7. *Donaldson D.I., Buckner R.L.* Effective paradigm design. In: Jezzard, P., Matthews, P.M., Smith, S.M. (Eds.), Functional MRI, an Introduction to Methods. Oxford University Press, Oxford, 177–197.

8. *Filippi M., Rocca M.A., Comi G.* The use of quantitative magnetic-resonance-based techniques to monitor the evolution of multiple sclerosis. Lancet Neurol 2003a; 2: 337–346.

9. *Filippi M., Rocca M.A.* Cortical reorganisation in patients with MS. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004b; 75: 1087–1089.

10. *Filippi M., Rocca M.A.* Magnetization transfer magnetic resonance imaging in the assessment of neurological diseases. J Neuroimaging 2004a;14: 303–13 [Review].

11. *Filippi M., Cercignani M., Inglese M. et al.* Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. Neurology 2001; 56: 304–311.

12. *Filippi M., Rocca M.A.* Functional MR Imaging in Multiple Sclerosis Neuroimag Clin N Am 19. 2009: 59–70.

13. *Freund P., Wheeler-Kingshott C., Jackson J. et al.* Recovery after spinal cord relapse in multiple sclerosis is predicted by radial diffusivity. Multiple Sclerosis, 2010; 16: 1193–1202.

14. *Friston K.J., Holmes A.P., Poline J.B. et al.* Analysis of fMRI time-series revisited. Neuroimage 1995; 2: 45.

15. *Hofer S., Merboldt K.-D., Tammer R., Frahm J.* Rhesus monkey and human share a similar topography of the corpus Ccallosum as revealed by diffusion tensor MRI in vivo. Cereb. Cortex 2008; 18 (5): 1079-1084

16. *Holodny A.I., Gor D.M., Watts R. et al.* Diffusion-tensor MR tractography of somatotopic organization of corticospinal tracts in the internal capsule: initial anatomic results in contradistinction to prior reports. Radiology. 2005; 234: 649–653.

17. *Hummelsheim H., Amberger S., Mauritz K.H.* The influence of EMG-initiated electrical muscle stimulation on motor recovery of the centrally paretic hand.E ur J Neurol 1996; 3: 245–254.

18. *Keller A., Iriki A., Asanuma H.* Identification of neurons producing LTP in the cat motor cortex: intracellular recordings and labeling.J Comp Neurol 1990b; 300: 47–60.

19. *LeBihan D.* Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. Nat Rev Neurosci 2003; 4: 469–80.

20. *Lin F., Yu C., Jiang T. et al.* Diffusion tensor tractographybased group mapping of the pyramidal tract in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. AJNR Am J Neuroradiol 2007; 28: 278–282.

21. *Mancini L., Ciccarelli O. Manfredonia F. et al.* Short-term adaptation to a simple motor task: A physiological process preserved in multiple sclerosis, NeuroImage 2009; 45: 500–511.

22. *Pagani E., Filippi M., Rocca M.A., Horsfield M.A.* A method for obtaining tract-specific diffusion tensor MRI measurements in the presence of disease: application to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. Neuroimage 2005; 26 (1): 258 – 265.

23. *Pierpaoli C., Basser P.J.* Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. Magn Reson Med 1996; 36: 893–906.

24. *Pierpaoli C., Jezzard P., Basser P.J. et al.* Diffusion tensor MR imaging of the human brain. Radiology 1996; 201: 637–648.

25. *Reddy H., Narayanan S., Matthews P.M. et al.* Relating axonal injury to functional recovery in MS. Neurology 2000; 54: 236–39.

26. *Reddy H., Narayanan S., Woolrich M. et al.* Functional brain reorganization for hand movement in patients with multiple sclerosis: defining distinct effects of injury and disability. Brain. 2002; 125 (Pt 12): 2646–2657.

27. *Rocca Maria A, Bruno Colombo, Andrea Falini et al.* Cortical adaptation in patients with MS: a cross-sectional functional MRI study of disease phenotypes Lancet Neurol 2005; 4: 618–626.

28. *Rovaris M., Filippi M.* Diffusion tensor MRI in multiple sclerosis. J Neuroimaging 2007; 17.(Suppl 1): 27S-30S.

29. *Tzvetanov P., Rousseff R.T.* Median SSEP changes in hemiplegic stroke: Long-term predictive values regarding ADL recovery. Neuro Rehabilitation 2003; 18: 317–324.

30. *Weiss T., Sens E., Teschner U. et al.* Deafferentation of the Affected Arm: A Method to Improve Rehabilitation? Stroke. 2011; 42: 1363–1370.

31. *Wilson M., Tench C.R., Morgan P.S., Blumhardt L.D.* Pyramidal tract mapping by diff usion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: improving correlations with disability. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 203–207.

Longitudinal cortex reorganization and white matter tracts structural changes analysis in relapsing-remitting multiple sclerosis patients with hand palsy

S.N. Kulikova, A.V. Peresedova, M.V. Krotenkova, V.V. Bryukhov, O.V. Trifonova, I.A. Zavalishin

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Keywords: relapse-remitting multiple sclerosis, motor disorders, functional MRI, diffusion-tensor MRI.

Motor disorders are a frequent syndrome in multiple sclerosis (MS), leading to severe disability, possibly associated with inefficiency of adaptive mechanisms, probably because of widespread structural changes. Hand palsy with fine motor skills damage influences greatly on quality of life, because hand function plays an important role in everyday activities and working practices. Thus the aim of the study was to investigate functional and structural features of hand palsy in homogenous sample of MS patients during the relapse and in three months. Data were acquired from 25 relapsing-remitting MS patients during relapse also characterized by unilateral light hand palsy, and in three months. 12 age-matched healthy controls entered the control group. All patients underwent neurological examination, including nine-hole peg test and dynamometry, and magnetic resonance imaging of cervical spine and brain, including functional MRI and diffusion tensor imaging (DTI) sequences. All patients had lesions in spinal cord on cervical spine MRI. fMRI data analysis during relapse showed differently directed activation changes and allowed to divide all patients in two subgroups. These subgroups differed from each other and control group by deep sensitivity and DTI values. In three months patients in the first subgroup had less complete fine motor skills recovery, which was accompanied also by preservation of activation changes and deep sensitivity asymmetry in comparison with the second subgroup. Received data allow us to assume that clinically similar palsy, caused by spinal cord lesion, could be characterized by greater or lesser sensation impairment contribution. In three months heterogeneous structural and functional changes were observed, depending, possibly, on initially different pathologic mechanisms. Revealed differences should be taken into consideration while rehabilitation planning.

Контактный адрес: Куликова Софья Николаевна – асп. отд. лучевой диагностики ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-22-05, факс: +7 (495) 490-41-71; e-mail: kulikovasn@gmail.com;

Переседова А.В. – вед. науч. сотр. VI неврологического отделения ФГБУ «НЦН» РАМН;

Брюхов В.В. – науч. сотр. отд. лучевой диагностики ФГБУ «НЦН» РАМН;

Трифонова О.В. – рук. приемного отд. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Кротенкова М.В. – рук. отд. лучевой диагностики ФГБУ «НЦН» РАМН;

Завалишин И.А. – рук. VI неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН.

Том 8. № 1 2014
www.annaly-nevrologii.ru

Окисляемость липопротеинов крови у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения

Т.Н. Федорова, М.Ю. Максимова, Ю.Я. Варакин, Г.В. Горностаева, А.А. Логвиненко, Е.В. Гнедовская, З.А. Суслина

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Проведен сопоставительный анализ степени выраженности окислительной модификации суммарной фракции липопротеинов низкой и очень низкой плотности крови (ЛП), которую оценивали по ряду кинетических параметров железо-индуцированной хемилюминесценции с тяжестью острых и хронических форм нарушений мозгового кровообращения. Представлены результаты клинико-биохимического обследования 412 пациентов (артериальная гипертония – АГ, гипертонические церебральные кризы – ГК, начальные проявления недостаточности кровоснабжения головного мозга – НПНКМ, дисциркуляторная энцефалопатия – ДЭ, ишемический инсульт – ИИ). Показано, что окислительная модификация ЛП начинается уже на ранних этапах сосудистого процесса и постепенно прогрессирует по мере развития его тяжести, достигая значительной выраженности при хронических и острых формах нарушений мозгового кровообращения.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, хемилюминесценция, цереброваскулярная патология.

Актуальность исследования

Нарушение кровоснабжения головного мозга инициирует каскад биохимических реакций, лежащих в основе гибели нейронов и митохондриальной дисфункции [7, 9]. Основными патогенетическими факторами этого процесса являются глутамат-кальциевая экзайтотоксичность и избыточная продукция активных форм кислорода (АФК) [6, 12]. Нарушение баланса между продукцией АФК и регуляторными механизмами антиоксидантного контроля за их образованием, представленными ферментами антирадикальной защиты и низкомолекулярными антиоксидантами, приводит к развитию окислительного стресса (ОС), который рассматривается как один из основных механизмов деструкции нейронов [15]. Избыточная генерация АФК и истощение эндогенного антиоксидантного потенциала в условиях ОС вызывает резкую интенсификацию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) с образованием токсичных продуктов ПОЛ (малоновый диальдегид – МДА или продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой; акролеин; 4-гидрокси-2-ноненали), способных оказывать системное повреждающее воздействие не только на мембраны нейронов, но на клетки в целом [1, 10].

Прямое измерение АФК затруднено, что обусловлено их низкими концентрациями, коротким временем полужизни и высокой реакционной способностью. Общим подходом к количественной оценке ОС является измерение стабильных метаболитов: продуктов реакции с липидами, белками и ДНК с оценкой отдельных компонентов системы антиоксидантной защиты. Непосредственно свободные радикалы могут быть измерены такими методами, как электронный парамагнитный резонанс или хемилюминесценция (ХЛ). Преимуществом хемилюминесцентных реакций является их высокая чувствительность и специфичность по отношению к процессам перекисного окисления липидов по сравнению с традиционными биохимическими методами [14]. ХЛ является одним из наиболее перспективных методов исследования антиоксидантной активности различных биологических компонентов. Для усиления сигнала используются различные активаторы ХЛ, однако наиболее чувствительным является метод регистрации ХЛ, инициированной ионами двухвалентного железа. Этот метод, впервые предложенный Ю.А Владимировым, был адаптирован нами применительно к экспериментальным и клиническим условиям [5].

Окислительный стресс играет важную роль в патогенезе сосудистых заболеваний головного мозга, включая артериальную гипертонию и атеросклероз [4, 10, 13]. Окисленные липопротеины низкой плотности являются важным звеном патогенеза атеросклероза, их транспорт в эндотелий приводит к его дисфункции [3, 11]. Однако важной проблемой остается количественная оценка ОС, включающая как измерение активности процессов ПОЛ, так и определение адекватных критериев оценки собственных эндогенных резервов антиоксидантной защиты организма человека. С этой точки зрения, представлялось важным оценить чувствительность ЛП крови пациентов с цереброваскулярной патологией (ЦВП) к окислительной модификации методом Fe^{2+}-индуцированной хемилюминесценции.

Цель работы – проведение сопоставительного анализа степени окислительной модификации липопротеинов крови на модели железо-индуцированной хемилюминесценции в зависимости от тяжести цереброваскулярной патологии.

Материалы и методы

Характеристика групп пациентов

В работе представлены результаты клинико-биохимического обследования пациентов с ЦВП, находившихся на амбулаторном или стационарном обследовании и лечении в НЦН РАМН. Всего обследовано 412 чел., из них 47 – с АГ без клинических проявлений ЦВП, 21 – с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга при АГ (НПНКМ), 60 – с гипертоническими кризами, 105 больных – с дисциркуляторной энцефалопатией и 179 – боль-

таблица 1: Характеристика обследованных групп пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга.

Заболевание	Число обследованных пациентов
Неосложненная артериальная гипертония (АГ)	47
Начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга при АГ	21
Гипертонические кризы	60
Дисциркуляторная энцефалопатия	105
Ишемический инсульт	179

ных с ИИ в острейшем периоде заболевания (1–3 сутки) до начала проведения лекарственной терапии (табл. 1).

На основании классических работ Н.В. Верещагина [2], раскрывших морфологическую основу ДЭ, выделены ее основные формы, такие как мультиинфарктная и прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия.

Все пациенты находились на амбулаторном или стационарном обследовании в НЦН РАМН; их возраст составил от 50 до 63 лет. В качестве контрольной группы было обследовано 30 неврологически здоровых лиц того же возраста.

Для верификации характера и тяжести ЦВП проводили Эхо-КГ, дуплексное сканирование сонных и позвоночных артерий, КТ/МРТ головы.

Биохимические методы исследования

Флуориметрическое определение продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-РП) в крови проводили по методу Y. Kunio (1976). **Хемилюминесценция липопротеинов сыворотки крови, индуцированная ионами двухвалентного железа** [5].

В данном клинико-биохимическом исследовании в качестве основного метода оценки активности процессов ПОЛ и антиоксидантного статуса пациентов с ЦВП использовалось измерение кинетических параметров Fe^{2+}-индуцированной хемилюминесценции липопротеинов сыворотки крови. Этот метод, предложенный Ю.А. Владимировым, был частично модифицирован в лаборатории клинической и экспериментальной нейрохимии НЦН РАМН применительно к прибору «Люминометр-1251, LKB, Швеция». В целом, обладая высокой специфичностью и информативностью, этот метод позволяет проводить масштабные исследования, поскольку является экономичным и не требует использования дорогостоящих реактивов и расходных материалов.

Подготовка образцов к анализу: кровь у пациентов и здоровых доноров брали из локтевой вены утром натощак. После отстаивания крови и отделения сыворотки из нее выделяли суммарную фракцию ЛП по общепринятому методу: к 0,2 мл сыворотки крови добавляли 2 мл 0,28% раствора хлористого кальция ($CaCl_2$) и 0,04 мл 1% раствора гепарина, затем пробирку осторожно встряхивали и оставляли на 5 мин при комнатной температуре. Далее пробирку центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин при комнатной температуре, после чего надосадочную жидкость сливали, а к осадку прибавляли 0,9 мл К-фосфатного буфера (60 мМ KH_2PO_4 и 105 мМ KCl, pH=7,45).

Кювету с полученной суспензией помещали в измерительную камеру люминометра и регистрировали фоновую ХЛ. Для инициирования ХЛ в пробу вводили 0,1 мл раствора двухвалентного железа ($FeSO_4 \cdot 7H_2O$) в конечной концентрации 2,5 мМ. В ответ на добавление железа происходит быстрая вспышка хемилюминесценции (h, mB), ее интенсивность характеризует уровень предобразованных продуктов ПОЛ (преимущественно гидроперекисей липидов). Далее наступает латентный период (τ, с), свидетельствующий о резистентности ЛП к дальнейшему окислению. По длительности латентного периода судят об антиоксидантном эндогенном потенциале: чем больше в исследуемой пробе различных антиоксидантов, тем более длительное время он продолжается. По окончании латентного периода начинается фаза медленного нарастания ХЛ (H, mB), связанная с дальнейшим окислением ионов двухвалентного железа и накоплением продуктов ПОЛ. Интенсивность ХЛ нарастает постепенно, достигает своего максимума и затем начинает снижаться до величины стационарного свечения. Величина этого параметра ХЛ отражает способность субстрата к окислению, максимально возможную интенсивность ХЛ.

Измерение ХЛ каждого исследуемого образца проводили в двух параллельных пробах, используя в анализе среднюю величину на Люминометре-1251, LKB, Швеция. Необходимым условием является постоянное перемешивание проб смеси и постоянная температура (37°С) в измерительной камере.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statgraphics 3.0», оценивая значимость различий между группами по парному критерию Стьюдента.

Результаты исследования

В табл. 2 представлены результаты исследования окисляемости липопротеинов у пациентов с различными сосудистыми заболеваниями головного мозга. Как видно из таблицы, у больных с ишемическим инсультом наблюдались выраженные изменения всех изучаемых параметров ХЛ, которые проявлялись в увеличении уровня липидных гидроперекисей (h), усилении способности ЛП к окислению (H) с одновременным снижением их резистентности к окислению (τ) по сравнению с нормальными значениями. В крови этих пациентов отмечалось увеличение содержания вторичных продуктов ПОЛ (ТБК-РП).

Подобные изменения выявлены и у больных с ДЭ. Они также характеризовались повышением уровня липидных гидроперекисей (h) и способности ЛП к окислению (H), снижением их резистентности к окислению (τ), а также повышением содержания ТБК-РП. Представленные результаты свидетельствуют о значительных окислительных нарушениях в ЛП, активации процессов ПОЛ в крови пациентов с ишемическим инсультом и ДЭ на фоне снижения эндогенной антиоксидантной защиты.

В табл. 3 представлена характеристика окислительной модификации ЛП у больных с различными формами ДЭ. Максимальные нарушения окисляемости ЛП наблюдались у больных с мультиинфарктной ДЭ. В этой группе больных

таблица 2: Параметры железо-индуцированной хемилюминесценции липопротеинов и содержание ТБК-РП в крови пациентов с различными формами нарушения мозгового кровообращения (M±SD).

Параметры ПОЛ	Группа нормы (n=30)	Контроль. Неосложненная АГ (n=47)	НПНКМ при АГ (n=21)	Гипертонические церебральные кризы (n=60)	ДЭ и болезнь Бинсвангера (n=105)	Ишемический инсульт (n=179)
h, mB	124,0±25	118,7±33,6	123,3±40,5	114,0±30	148±12,5 p 1< 0,01 p2<0,001	144,5±8,8 p 1<0,001 p 2<0,001
τ, c	95±4,2	78,0±3,6 P1<0,05	75,0±4,6 p1=0,02	80,0±3,9 p 1<0,05	56,2±11,5 p 1<0,05 p 2<0,001	52,5±5,9 p 1<0,01 p 2< 0,01
H, mB	983± 317	1077±362	1103±195 p1<0,01	1105±306 p1<0,05	1420±88 p 1<0,05 p 2<0,01	1423±63,5 p 1<0,05 p 2<0,01
ТБК-РП нмоль/мл	4,5±1,0	4,8±1,3	7,1±2,1 p1<0,001 p2<0,01	6,9±2,0 p1<0,001 p2=0,03	8,9±1,24 p1<0,001 p2<0,001	9,31±1,32 p1<0,001 p2<0,001

Примечание: p1 – уровень значимости различий по отношению к норме; p2 – уровень значимости различий по отношению к «неосложненной» АГ.

таблица 3: Параметры железо-индуцированной хемилюминесценции липопротеинов у больных с различными формами дисциркуляторной энцефалопатии.

Характеристика групп	Параметры Fe^{2+}-индуцированной хемилюминесценции			
	h, mB	τ, c	H, mB	S, mB/mm²
Группа нормы (30 чел.)	124,0±25	95±4,2	983±317	488±47,3
1 группа – лакунарные инфаркты (34 чел.)	136,2±17,2	56,7±10,0 p1<0,05	1264,3±76,2 p1<0,01	796,2±86,9 p1<0,001
2 группа – диффузные изменения белого вещества (60 чел.)	118,9±12,2	56,2±11,5 p1<0,05	1190,7±95,11 p1<0,05	474,0±119,3
3 группа – болезнь Бинсвангера (11 чел.)	148±12,5 p1<0,05 p2<0,01	48,6±8,5 p1<0,01 p2<0,05	1423±63,5 p1<0,001 p2<0,001	646,3±109,9 p1<0,05 p2<0,05

Примечание: p1 – уровень значимости различий по отношению к норме; p2 – уровень значимости различий по отношению к группе 2.

отмечалось увеличение уровня липидных гидроперекисей (h), способности ЛП к окислению (H) и светосуммы ХЛ (S) с одновременным снижением резистентности ЛП к окислению (τ).

В группе больных с прогрессирующей сосудистой лейкоэнцефалопатией также имели место нарушения окисляемости ЛП. Характерным признаком этих нарушений было повышение способности ЛП к окислению (H) и увеличение светосуммы ХЛ (S) с одновременным снижением их резистентности к окислению (τ). Что касается уровня липидных гидроперекисей, то он не превышал нормальных величин.

Следовательно, анализ степени окисляемости ЛП крови больных ДЭ позволил установить определенную взаимосвязь степени окисляемости ЛП от формы заболевания. У всех обследованных больных отмечалось снижение эндогенного антиоксидантного статуса. Наиболее выраженные нарушения в системе окисляемости ЛП наблюдались у больных с мультиинфарктной ДЭ. У больных с прогрессирующей сосудистой лейкоэнцефалопатией степень окислительной модификации ЛП была ниже по сравнению с мультиинфарктной ДЭ.

У больных с НПНКМ на фоне АГ нарушения в системе ПОЛ носили менее выраженный характер. В этих группах больных наблюдалось повышение содержания ТБК-РП в крови, увеличение способности ЛП к окислению (H) и снижение резистентности ЛП к окислению (τ) по сравнению с нормальными величинами. В то же время уровень липидных гидроперекисей (h) не превышал контрольных значений.

В группе с АГ отмечалось снижение резистентности липопротеинов к окислению (τ). Величины других исследуемых параметров ХЛ (гидроперекисей липидов, способности липидов к окислению), а также содержание ТБК-РП в крови не превышали нормальных величин.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что при всех сосудистых заболеваниях головного мозга отмечалось изменение изучаемых параметров ХЛ сопряженное с тяжестью сосудистых изменений. Показано, что окислительная модификация ЛП крови пациентов выявляется уже на ранних этапах сосудистого заболевания. Наибольшая выраженность ПОЛ выявлена при ишемическом инсульте в острейшей фазе заболевания и мультиинфарктной ДЭ. Следовательно, имеет место прямая взаимосвязь между степенью очаговых изменений ткани мозга и выраженностью окисляемости ЛП.

Заключение

Fe^{2+}-индуцированная хемилюминесценция является адекватным методом количественной оценки ОС у пациентов с различными формами нарушения мозгового кровообращения, позволяющий оценить способность ЛП к свободнорадикальному окислению, а также их резистентность к окислительной модификации.

Установлена прямая ассоциация основных параметров окисляемости ЛП крови с выраженностью церебрального сосудистого процесса и тяжестью очагового поражения головного мозга. Наиболее выраженная окислительная модификация ЛП и повышение содержания ТБК-РП отмечено у пациентов с тяжелой формой ДЭ и ОНМК ишемического характера.

Повышение вторичных продуктов ПОЛ и снижение эффективности эндогенной антиоксидантной защиты при различных формах ЦВП указывает на целесообразность включения препаратов антиоксидантного действия на самых ранних стадиях сосудистого процесса.

Проведенное исследование окислительных повреждений липопротеинов крови пациентов с различными сосудистыми заболеваниями головного мозга подтверждает возможность использования ХЛ метода для дифференциальной диагностики, для контроля за динамикой заболевания и эффективностью проводимого лечения.

Список литературы

1. *Болдырев А.А.* Окислительный стресс и мозг. Соросовский образовательный журнал 2001; 7, 4: 21–28.

2. *Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С.* Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина, 1997: 288.

3. *Ланкин В.З., Вихерт А.М., Тихазе А.К.* Роль перекисного окисления липидов в этиологии и патогенезе атеросклероза. Вопросы медицинской химии 1985; 3: 18–24.

4. *Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н.* Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения. Неврол. журн. 2007; 4: 4–8.

5. *Федорова Т.Н.* Окислительный стресс и защита головного мозга от ишемического повреждения. Автореф. дисс. ...докт. б. наук. М., 2004; 40.

6. *Atlante A., Calissano P., Bobba A. et al.* Glutamate neurotoxicity, oxidative stress and mitochondria. FEBS Lett. 2001; 497: 1–5.

7. *Green D.R. and Reed J.C.* Mitochondria and apoptosis. Science 1998; 281: 1309–1312.

8. *Harrison D.G., Gongora M.C., Guzik T.J., Widder J.* Oxidative stress and hypertension. J. Am. Soc. Hypertens. 2003; 1: 30–44.

9. *Madamanchi N.R. and Runge M.S.* Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. Circ. Res. 2007; 100: 460–473.

10. *Ohachi M., Runge M.S., Faraci F.M., Heistad D.D.* MnSOD deficiency increases endothelial dysfunction in ApoE-deficient mice. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2006; 26: 2331–2336.

11. *Ross R.* Atherosclerosis- an inflammatory disease. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 115–126.

12. *Siesjo B.K., Zhao Q., Pahlmark K. et al.* Glutamate, calcium and free radicals as mediators of ischemic brain damage. Ann. Thorac. Surg. 1995; 59:1316 –1320.

13. *Victor V.M., Apostolova N., Herance R. et al.* Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in atherosclerosis: mitochondria-targeted antioxidants as potential therapy. Curr. Med. Chem. 2009; 16: 4654–4667.

14. *Vladimirov Y.A.* Studies of antioxidant activity by measuring chemiluminescence kinetics, In Natural Antioxidants: Molecular Mechanisms and Health Effects (L. Packer, M.G. Traber and W. Xin, Eds.), AOCS Press, Champaign, Il., 1996; 125–144.

15. *Warner D.S., Sheng H., Batini-Haberle I.* Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. J. of Exp. Biol. 2004; 207: 3221–3231.

Oxidation of blood lipoproteins in patients with cerebrovascular diseases

T.N. Fedorova, M.Y. Maksimova, Y.Ya. Varakin, G.V. Gornostaeva, A.A. Logvinenko, E.V. Gnedovskaya, Z.A. Suslina

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Keywords: lipid peroxidation, chemiluminescence, cerebrovascular diseases.

An comparative analysis of oxidation of low density lipoproteins/very low density lipoproteins, and a clinical severity of acute and chronic cerebrovascular diseases was performed. To assess the intensity of lipid peroxidation we estimated several kinetic parameters of ferrous iron-induced chemiluminescence. In this article we present the results of the clinical and biochemical assessment of 412 patients with wide spectrum of cerebrovascular diseases, such as acute stroke (n=179), chronic cerebrovascular disease (n=105), hypertensive crisis (n=60), hypertension without cerebral symptoms (n=47), and initial stages of chronic cerebrovascular insufficiency (n=21). We showed that lipid oxidation becomes evident even on the early stages of cerebrovascular diseases, and then progresses gradually following clinical severity of the disease, and the intensity of the peroxidation rises significantly in chronic and acute forms of cerebrovascular diseases.

Контактный адрес: Федорова Татьяна Николаевна – докт. биол. наук, зав. лаб. клинической и экспериментальной нейрохимии ФГБУ «НЦН» РАМН. Тел.: +7 (495) 490-21-06; e-mail: tnf51@bk.ru;

Максимова М.Ю. – гл. науч. сотр. 2-го неврологического отделения (нарушения мозгового кровообращения с палатами интенсивной терапии) с лабораторией кардионеврологии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Варакин Ю.Я. – зав. лаб. эпидемиологии и профилактики болезней нервной системы ФГБУ «НЦН» РАМН;

Горностаева Г.В. –вед. науч. сотр. лаб. эпидемиологии и профилактики болезней нервной системы ФГБУ «НЦН» РАМН;

Логвиненко А.А. – мл. науч. сотр. лаб. клинической и экспериментальной нейрохимии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Гнедовская Е.В. – ученый секретарь ФГБУ «НЦН» РАМН;

Суслина З.А. – академик РАН, директор ФГБУ «НЦН» РАМН.

Том 8. № 1 2014
www.annaly-nevrologii.ru

Особенности применения *in vitro*, *in silico* и трансгенных моделей болезни Альцгеймера

В.В. Колобов, З.И. Сторожева

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН;
ФГБУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ (Москва)

В обзоре рассматриваются современные in vitro, in silico и трансгенные экспериментальные модели болезни Альцгеймера, широко применяемые для всесторонних исследований патогенеза хронического нейродегенеративного процесса. Экспериментальная модель должна обладать конструктивной, наличной и предсказательной валидностью, т.е. она должна быть создана с учетом известных механизмов патогенеза заболевания и обеспечивать развитие симптомов, характерных для заболевания; выраженность последних должна уменьшаться под действием уже опробованных фармакологических препаратов. Отмечено, что трансгенные модели обладают высокой наличной валидностью и доказанной конструктивной валидностью.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, экспериментальные модели, трансгенные животные.

Введение

В настоящий момент в связи со старением населения в большинстве развитых стран мира наблюдается неуклонный рост хронических нейродегенеративных заболеваний: болезни Альцгеймера (БА), болезни Паркинсона и болезни Гентингтона. Хронические нейродегенеративные заболевания, несмотря на нейрохимические особенности (табл. 1), имеют некоторые и общие признаки: обширная гибель нейронов, потеря синапсов и присутствие церебральных отложений, состоящих из белков с неправильной конформацией [44, 49].

При патологических условиях в головном мозге наблюдается дисбаланс адаптационных механизмов, в результате чего нейротрофические факторы, шапероны, антиапоптотические белки не справляются с динамическим контролем взаимодействия глиальных клеток с ансамблями пролиферирующих и терминально дифференцированных постмитотических нейронов [7, 12, 32, 38]. Именно нейродегенерация является ведущим комплексным прогрессирующим мультифакториальным процессом, приводящим к дисфункции и гибели клеток центральной нервной системы (ЦНС). Хроническая нейродегенерация характеризуется сайт-специфической преждевременной медленной гибелью определенных нейрональных популяций в центральной и/или периферической нервной системах [24]. При БА нейродегенерация преимущественно развивается в базальных ядрах Мейнерта, гиппокампе и фронтальной коре [14, 26, 44, 51]. Дегенерирующие популяции нейронов модулируют двигательные акты, обучение, память, обработку сенсорной информации и процессы принятия решений [42].

При БА в местах дегенерации обнаруживаются отложения. Внеклеточными отложениями при БА являются сенильные бляшки из аномального β-амилоидного белка. Образование β-амилоида происходит вследствие двух последовательных актов эндопротеолиза β- и γ-секретазами предшественника β-амилоидного белка (APP) [1, 21]. Внутриклеточные же отложения представлены нейрофибриллярными сплетениями из гиперфосфорилированного τ-белка. Агрегация τ-белка преимущественно наблюдается в соматодендритической части нейронов [33]. Указанные отложения способствуют снижению числа синапсов и развитию когнитивного дефицита при БА [18, 19].

таблица 1: Сравнительная характеристика нейрохимических особенностей заболеваний ЦНС, сопровождающихся нейродегенерацией [19].

Параметр	Группы заболеваний		
	Острая нейродегенерация (ишемия, острая травма головы)	**Хроническая нейродегенерация** (БА, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона)	**Нейропсихиатрические заболевания** (шизофрения, депрессия, биполярные расстройства)
Уровень глутамата	↑	↕	↕
Уровень внутриклеточного Ca^{2+}	↑	↕	↕
Выработка цитокинов	↑	↑	↑
Нейровоспаление	+	+	+
Проницаемость гематоэнцефалического барьера	↑	↑	↑
Окислительный стресс	↑	↑	↑
Накопление агрегированных белков	–	+	–
Митохондриальная дисфункция	+	+	+
Апоптоз	+	+	+
Уровень изопростанов	↑	↑	–
Уровень 4-гидроксиноненала	↑	↑	–

Примечание: расшифровка обозначений символов: ↑ повышение, ↕ разнонаправленное изменение, + присутствует, – отсутствует.

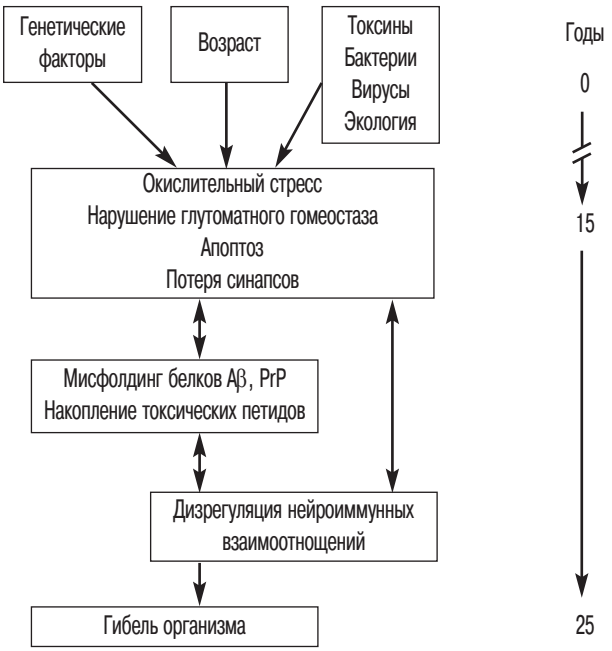


рис. 1: Временна́я шкала нейрохимических событий при БА у человека [18, 50].

БА является наиболее частой причиной деменции в пожилом возрасте [47]. Не менее 65% случаев всех деменций приходится на БА, которой страдают 10–15% населения в возрасте 65–85 лет и 50% в возрасте свыше 85 лет [13, 41, 48, 54].

Среди пациентов с БА встречаются как спорадические случаи, которые не носят наследственного характера, так и семейные случаи, характеризующиеся аутосомно-доминантным типом наследования мутантных аллелей генов амилоидного предшественника (*APP*), пресенелина-1 (*PSEN1*), пресенелина-2 (*PSEN2*) и/или аполипопротеина ε (*APOE*) и ранним началом в возрасте 40–55 лет [27, 31, 40, 53]. Проявление мутаций в гене *PSEN1* характеризуется высокой пенетрантностью и не зависит от других генотипических факторов или факторов среды. Экспериментально показано, что мутации в гене пресенелина-1 приводят к нарушению клеточной адгезии [6]. Патологический эффект гена *APOE* зависит от эпигенетических факторов. Мутации в генах *PSEN2* и *APP* встречаются значительно реже при БА [5].

Генетическая предрасположенность, воздействие химических и биологических факторов окружающей среды обуславливают специфическое для БА комплексное взаимодействие между медиаторами воспаления, нейротрансмиттерами и их рецепторами, которое приводит к дисбалансу нейроиммунных контактов, нарушению гематоэнцефалического барьера с последующим запуском окислительного стресса и программируемой гибели нейронов и глии (рис. 1).

Изучение БА у человека базируется, в основном, на клинических критериях (поведенческие тесты и неврологические шкалы, а также оценка биохимических показателей крови и ликвора) и посмертном морфологическом исследовании отделов головного мозга. Это в сумме позволяет идентифицировать только отдельные стороны патологического процесса и не позволяет установить у индивидуума временную причинно-следственную динамическую связь между различными когнитивными, биохимическими и морфологическими показателями. В итоге это приводит исследователей к разработке адекватных экспериментальных моделей неврологических и психиатрических заболеваний на животных.

Прогресс в изучении этиологии и патогенеза БА тесно связан с использованием *in vivo* и *in vitro* моделей (на культурах гиппокампальных, корковых или мозжечковых нейронов), в которых удалось экспериментально воспроизвести основные звенья патологического процесса [2, 3, 15, 23, 55].

Все экспериментальные модели БА в соответствии с методологическим подходом можно разделить на два класса: 1) фармакологические модели, в которых применяют разнообразные фармакологически активные вещества, и 2) трансгенные модели, в арсенал которых входит нокаутирование/выключение определенных генов (или введение мутаций в них; табл. 2), а также РНК-интерференция для точечного снижения экспрессии генов-мишеней. Экспериментальные модели БА в зависимости от оцениваемого уровня организации делятся на три класса: 1) модели *in vivo* (органный и организменный уровень); 2) модели *in vitro* (клеточный и тканевый уровень); 3) модели *in silico* (компьютерное моделирование различных патобиохимических процессов).

Экспериментальные модели болезни Альцгеймера *in vitro* и *in silico*

В 2006 г. К. Такахаши продемонстрировал революционную технологию, с помощью которой фибробласты могут быть перепрограммированы в индуцированные плюрипотентные стволовые клетки после обработки их транскрипционными факторами Oct4, Klf4, Sox2 и c-Myc. За счет направленной дифференцировки имеется возможность из этих клеток генерировать большое число функционально активных нейронов *in vitro* (дофаминергические, глутаматергические кортикальные, стриарные ГАМКергические или моторные холинергические нейроны), которые затем могут быть использованы в качестве моделей нейродегенеративных заболеваний [28, 52].

Совсем недавно стало известно, что глиальные клетки (NG2-клетки), являющиеся предшественниками олигодендроцитов, могут стать новой мишенью для воздействия лекарственных агентов при БА, поскольку $A\beta_{1-42}$ сильно изменяют морфологию именно этих глиальных клеток в условиях *in vitro* [39].

Доступно значительное число данных относительно патогенеза этого расстройства, но сложность взаимодействий между факторами затрудняет рассуждения о вкладе каждого из них. Условно все *in silico* подходы, применяемые в отношении БА, можно разделить три направления: 1) анализ влияния конформационных изменений белков на динамические показатели взаимодействия с другими белками-мишенями или Aβ (например, нарушенных вследствие мутаций); 2) анализ и построение функциональных нейронных сетей и 3) истинно математические модели. Если первый подход является несколько механистическим и раскрывающим лишь отдельные звенья патогенеза БА [11], то ценность

двух других подходов заключается в системном подходе к решению проблемы, поэтому остановимся на них подробнее. Так, неинвазивный метод диффузной спектральной магнитно-резонансной томографии предоставил перспективный экспериментальный маршрут к выявлению в головном мозге структурных шаблонов активации нейронов в естественных условиях у здоровых лиц и пациентов с БА [29]. Изучение особенностей структурно-функциональных сетей при БА имеет важные последствия для понимания того, как мозг реагирует на появление у пациентов структурных аномалий (сенильные бляшки, нейрофибриллярные клубки), лежащих в основе функциональных дефицитов мозга. Известна также кортикально-субкортикальная компьютерная модель, включающая информацию по рецепторам фармацевтических агентов в полосатом теле, бледном шаре полосатого тела и таламусе [22]. Таким образом, если биологам доступны *in silico* биоинформационные базы разрозненных данных, то математики стараются создать вычислительную модель, которая включает известные факты, касающиеся патофизиологии БА, и демонстрирует последствия этих фактов в совокупности [10, 16]. Так, расчетная модель, написанная на математическом языке, известном как Maude, может быть использована не только для имитации, но и для логического анализа системных данных, поскольку учитывает нарушения в результате взаимодействия таких патологических процессов, как сосудисто-мозговой недостаточности, воспаления и окислительного стресса. Практическая ценность разработанного подхода заключается в том, что он является мощным дополнением к эксперименту, позволяя быстрее и эффективнее прогнозировать новые точки приложения при разработке терапевтических средств [10].

Трансгенные экспериментальные модели болезни Альцгеймера

В экспериментальных условиях на позвоночных осуществимо изучение особенностей сложной архитектоники нейронных сетей и структурно-функциональной организации глиальных клеток головного мозга, что является обязательным этапом исследований, направленных на выявление и понимание развития и течения нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся когнитивным дефицитом. Он в свою очередь связан с расстройствами памяти – развитием антероградной амнезии, характеризующейся забыванием событий после начала заболевания, и/или ретроградной амнезии, отличающейся потерей памяти на произошедшие до развития заболевания события. При БА у пациентов сначала развивается антероградная амнезия, сменяющаяся при нарастании тяжести дефицита ретроградной амнезией [8, 9, 25, 36].

Модели болезни Альцгеймера *in vivo*, как и других заболеваний, являются инструментами как для исследования механизмов патогенеза, так и для поиска новых терапевтических средств. Модель должна обладать конструктивной, наличной и предсказательной валидностью, т.е. она должна быть создана с учетом известных механизмов патогенеза заболевания и обеспечивать развитие симптомов, характерных для заболевания; выраженность последних должна уменьшаться под действием уже опробованных фармакологических препаратов.

таблица 2: Трансгенные модели БА на грызунах [20, 23, 30, 55].

Ген	Название линий	Мутации	β-амилоидные агрегаты	τ-белок		Потеря нейронов	Нарушения памяти	Воспалительные реакции
				Фосфорилирование	Нейрофибриллярные клубки			
Ген предшественника β-амилоида	Мыши NSEAPP	APP_{751}	ДО	–	–	–	+	редко
	Мыши PDAPP	APP_{V717F}	АО	+	–	–	+	+
	Мыши Tg2576	$APP_{695(K670N,M671L)}$	АО	+	–	–	+	+
	Мыши APP23	$APP_{751(K670N,M671L)}$	АО, ЦАА	+	–	+	+	+
	Мыши TgCRND8	$APP_{695(K670N,M671L,V717F)}$	АО	нд	–	нд	+	+
	Мыши TgCRND8/PS-1	$APP_{695(K670N,M671L,V717F)}$, PS-1	АО	+	нд	нд	+	+
	Мыши J20	$APP_{K670N,M671L,V717F}$	АО	нд	–	нд	+	+
	Мыши PSAPP	$APP_{695(K670N,M671L)}$, $PS\text{-}1_{M146L}$	АО	+	нд	–	+	+
	Мыши $APP_{SWE}/PS\text{-}1_{dE9}$	$APP_{695(K595N,M596L)}$, $PS\text{-}1_{dE9}$	АО, ЦАА	нд	–	+	+	+
	Мыши APP_{SL}/PS-1	$APP_{751(K670N,M671L,V717I)}$, $PS\text{-}1_{M146L}$	АО	+	–	+	+	+
	Мыши APP/PS-1 KI	$APP_{751(K670N,M671L,V717I)}$, $PS\text{-}1_{M233T,L235P}$	АО	+	нд	+	+	+
	Крысы APP	$APP_{695(K670N,M671L)}$	–	–	–	–	+	–
	Крысы PSAPP	$APP_{695(K670N,M671L)}$, $PS\text{-}1_{M146V}$	АО, ЦАА	+	–	–	+	+
Ген τ-белка	Мыши ALZ7, ALZ17	4R tau	–	+	–	–	–	нд
	Мыши 7TauTg	3R tau	–	+	+	нд	нд	нд
	Мыши JNPL3	$4R\ tau_{P301L}$	–	+	+	+	+	+
	Мыши pR5	$4R\ tau_{P301L}$	–	+	+	+	нд	нд
	Мыши TAPP	$APP_{695(K670N,M671L)}$, $4R\ tau_{P301L}$	АО	+	+	+	+	+
	Мыши 3xTg-AD	APP_{SWE}, $PS\text{-}1_{M146V}$ KI, tau_{P301L}	АО	+	+	нд	+	+

Примечание: ДО – диффузные (преамилоидные) отложения, АО – амилоидные отложения, ЦАА – церебральная амилоидная ангиопатия, нд – нет данных. Остальные обозначения такие же, что указаны в примечании к табл. 1.

В зависимости от конкретных целей исследования модельными объектами для экспериментальной БА являются как позвоночные – грызуны (мыши, крысы), приматы, так и беспозвоночные – плодовая мушка *Drosophila melanogaster,* нематода *Caenorhabditis elegans.* Беспозвоночные животные, исторически являющиеся классическими объектами молекулярной генетики, обладают, с патофизиологической точки зрения, одним большим недостатком – результаты поведенческих реакций невозможно экстраполировать на человека ввиду иного устройства нервной системы. Однако при работе с *D. melanogaster* исследователи не сталкиваются с генетической гетерогенностью популяций и длительным сбором образцов. Использование *D. melanogaster*, в геноме которой имеются гомологи 77% генов наследственных болезней человека, в т.ч. и гена *APP*, позволяет, с одной стороны, прямое исследование мутантных белков-мишеней и, с другой стороны, применяя генетические конструкции с нокаутом генов, определять неизвестные клеточные функции белков, вовлеченных в развитие патологического процесса [4, 43].

Из табл. 2 видно, что сейчас разработано и внедрено много генетических линий грызунов (преимущественно мышей) с мутациями в генах предшественника Аβ, τ белка и пресенелинов. Для мышей с мутированным геном *App* характерно сначала развитие нейродегенерации с отложениями Аβ в гиппокампе и позднее во фронтальной коре головного мозга, что сопровождается нарушением формирования памятного следа. Поскольку τ-белок провоцирует формирование интранейрональных отложений, то для группы линий с генетическими манипуляциями над геном τ-белка характерны аксонопатии – двигательные нарушения, а нарушения памяти не являются ведущим симптомом. Для комбинированных Аβ-τ моделей характерно сочетание описанных выше признаков трансгенных групп. Трансгенные мыши с полным выключением экспрессии генов *Psen1* и *Psen2* в переднем мозге (“conditional double knockout”) в постнатальный период характеризовались нарушением памяти, потерей синапсов и развитием нейродегенерации, т.е. классической картиной раннего нейропатологического процесса БА, но в отсутствии генерации Аβ [45]. Важно отметить, что как и у пациентов с БА [34, 35, 37], так и на генетических моделях БА отмечаются локальные участки микровоспалений [23, 55].

Таким образом, трансгенные модели БА обладают высокой наличной валидностью. Конструктивную валидность моделей подтверждают данные об эффективности ингибиторов ацетилхолинэстеразы [17] и мемантина [46], уменьшающих когнитивный дефицит и отложения Аβ. Однако конструктивная валидность трансгенных моделей ограничена, поскольку большую часть составляют и неврожденные, а спорадические случаи, механизм которых не до конца изучен. Для моделирования спорадических форм БА *in vivo* используют фармакологические модели, в которых для индукции патологического процесса применяют внутримозговые инъекции нейротоксинов.

Заключение

Для оценки влияния нейротоксичных агентов в нейронных популяциях следует применять *in vitro* модели БА, основанные на применении плюрипотентных стволовых клеток, а успехи в области математических наук способствуют появлению прогностических *in silico* моделей БА, направляющих и концентрирующих тем самым внимание специалистов из области биомедицины в сторону эффективного поиска новых терапевтических агентов и мишеней для лечения БА. Комплексные исследования, включающие *in vitro*, *in silico* и трансгенные модели являются перспективным подходом к исследованию патогенетических механизмов БА и выработке адекватных терапевтических подходов.

Список литературы

1. *Григоренко А.П., Рогаев Е.И.* Молекулярные основы болезни Альцгеймера. Молекуляр. биология. 2007. 41 (2): 331–345.

2. *Колобов В.В., Давыдова Т.В., Захарова И.А. и др.* Репрессирующее влияние антител к глутамату на экспрессию гена *Dffb* в мозге крыс при экспериментальной болезни Альцгеймера. Молекуляр. биология. 2012; 46 (5): 757–765.

3. *Костанян И.А., Жохов С.С., Сторожева З.И. и др.* Нейропротекторное действие гексапептида HLDF-6 на нейроны гиппокампа крыс на модели болезни Альцгеймера *in vivo* и *in vitr*o. Биоорган. химия. 2006; 32 (4): 399–407.

4. *Саранцева С.В., Шварцман А.Л.* Болезнь Альцгеймера – амилоидоз или дисфункция синапсов? Уроки моделирования на *Drosophila melanogaster*. Экол. генетика. 2005; 3 (4): 19–25.

5. *Рогаев Е.И.* Генетическая природа болезни Альцгеймера и других деменций и перспективы молекулярной диагностики. Вестник РАМН. 1999; 1: 33–39.

6. *Шварцман А.Л., Саранцева С.В., Рунова О.Л. и др.* Мутации в гене пресенелина 1, наблюдаемые при семейных формах болезни Альцгеймера, подавляют межклеточные взаимодействия в трансфецированных фибробластах. Биофизика. 2010; 55 (5): 862–867.

7. *Шерстнёв В.В., Голубева О.Н., Грудень М.А. и др.* Нейрогенез и нейроапоптоз в различных отделах зрелого мозга крыс *Wistar*. Нейрохимия. 2012; 29 (3): 206–212.

8. *Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др.* Деменции: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010: 272.

9. *Aggleton J.P.* Understanding retrosplenial amnesia: insights from animal studies. Neuropsychologia. 2010; 48 (8): 2328–2338.

10. *Anastasio T.J.* Data-driven modeling of Alzheimer disease pathogenesis. J. Theor. Biol. 2011; 290: 60–72.

11. *Autiero I., Saviano M., Langella E. In silico* investigation and targeting of amyloid β oligomers of different size. Mol. Biosyst. 2013; 9 (8): 2118–2124.

12. *Becker E.B., Bonni A.* Beyond proliferation-cell cycle control of neuronal survival and differentiation in the developing mammalian brain. Semin. Cell. Dev. Biol. 2005; 16 (3): 439–448.

13. *Beier M.* Alzheimer’s disease: epidemiology and risk factors. Adv. Stud. Pharm. 2005; 2 (4): 116–125.

14. *Bossy-Wetzel E., Schwarzenbacher R., Lipton S.A.* Molecular pathways to neurodegeneration. Nat. Med. 2004; 10 (Suppl.): S2–S9.

15. *Bugos O., Bhide M., Zilka N.* Beyond the rat models of human neurodegenerative disorders. Cell. Mol. Neurobiol. 2009; 29 (6–7): 859–869.

16. *Cressoni J.C., Viswanathan G.M., Ferreira A.S., da Silva M.A.* Alzheimer random walk model: two previously overlooked diffusion regimes. Phys. Rev. E. Stat. Nonlin. Soft. Matter Phys. 2012; 86 (4, Pt 1): 042101.

17. *Easton A., Sankaranarayanan S., Tanghe A. et al.* Effects of subchronic donepezil on brain Abeta and cognition in a mouse model of Alzheimer's disease. Psychopharmacology (Berl.). 2013; 230 (2): 279–289.

18. *Farooque A.A.* Neurodegeneration in neuronal trauma, neurodegenerative diseases, and neuropsychiatric disorders. Neurochemical aspects of neurotraumatic and neurodegenerative diseases. Ed. Farooque A.A. New York: Springer, 2010a: 1–25.

19. *Farooque A.A.* Neurochemical aspects of neurodegenerative disease. Neurochemical aspects of neurotraumatic and neurodegenerative diseases. Ed. Farooque A.A. New York: Springer, 2010b: 249–324.

20. *Ferretti M.T., Partridge V., Leon W.C. et al.* Transgenic mice as a model of pre-clinical Alzheimer's disease. Curr. Alzheimer. Res. 2011; 8 (1): 4–23.

21. *Fluhrer R., Haass Ch.* Intramembrane proteolysis by γ-secretase and signal peptide peptidases. Intracellular traffic and neurodegenerative disorders. Eds. George-Hyslop P.H.St., Mobley W.C., Christen Y. Berlin: Springer, 2009: 11–26.

22. *Geerts H., Roberts P., Spiros A., Carr R.* A strategy for developing new treatment paradigms for neuropsychiatric and neurocognitive symptoms in Alzheimer's disease. Front Pharmacol. 2013; 4:44, doi: 10.3389/fphar.2013.00047.

23. *Ghorayeb I., Page G., Gaillard A., Jaber M.* Animal models of neurodegenerative diseases. Neurochemical mechanisms in disease. Ed. Blass J.P. New York: Springer Science+Business Media, 2011: 49–101.

24. *Graeber M.B., Moran L.B.* Mechanisms of cell death in neurodegenerative disease: fashion, fiction, and facts. Brain Pathol. 2002; 12 (3): 385–390.

25. *Greene J.D., Hodges J.R.* Identification of famous faces and famous names in early Alzheimer's disease. Relationship to anterograde episodic and general semantic memory. Brain. 1996; 119 (Pt 1): 111–128.

26. *Grothe M., Heisensen H., Teipel S.J.* Atrophy of the cholinergic basal forebrain over the adult age range and in early stages of Alzheimer's disease. Biol. Psychiatry. 2012; 71 (9): 805–813.

27. *Hardy J., Selkoe D.J.* The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. An updated summary of the amyloid hypothesis. Science. 2002; 297 (5580): 353–356.

28. *Hargus G., Ehrlich M., Hallmann A.-L., Kuhlmann T.* Human stem cell models of neurodegeneration: a novel approach to study mechanisms of disease development. Acta Neuropathol. 2013; Dec 5: Epub ahead of print.

29. *He Y., Chen Z., Gong G., Evans A.* Neuronal networks in Alzheimer's disease. Neuroscientist. 2009; 15 (4): 333–350.

30. *Hutton M., Tolnay M., Jucker M.* Induction of tau pathology by intracerebral infusion of amyloid beta-containing brain extract and by amyloid-beta deposition in APP x Tau transgenic mice. Am. J. Pathol. 2007; 171: 2012–2020.

31. *Jin S.C., Pastor P., Cooper B. et al.* Pooled-DNA sequencing identifies novel causative variants in *PSEN1*, *GRN* and *MAPT* in a clinical early-onset and familial Alzheimer's disease Ibero-Americo cohort. Alzheimer's Research & Therapy. 2012; 4: doi:10.1186/alzrt137.

32. *Krantic S., Mechawar N., Reix S., Quirion R.* Molecular basis of programmed cell death involved in neurodegeneration. Trends Neurosci. 2005; 28 (12): 670–676.

33. *Mandelkow E.-M., Thies E., Konzack S., Mandelkow E.* Tau and intracellular transport in neurons. Intracellular traffic and neurodegenerative disorders. Eds. George-Hyslop P.H.St., Mobley W.C., Christen Y. Berlin: Springer, 2009: 59–70.

34. *McGeer P.L., McGeer E.G.* The inflammatory response system of brain: implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative diseases. Brain Res. Rev. 1995; 21 (2): 195–218.

35. *McGeer P.L., Rogers J., McGeer E.G.* Inflammation, anti-inflammatory agents and Alzheimer disease: the last 12 years. J. Alzheimers Dis. 2006; 9 (3, Suppl.): 271–276.

36. *Meeter M., Eijsackers E.V., Mulder J.L.* Retrograde amnesia for autobiographical memories and public events in mild and moderate Alzheimer's disease. J. Clin. Exp. Neuropsychol. 2006; 28 (6): 914–927.

37. *Mrak R.E.* Neuropathology and the neuroinflammation idea. J. Alzheimer's Dis. 2009; 18 (3): 473–481.

38. *Nguyen M.D., Mushynski W.E., Julien J.P.* Cycling at the interface between neurodevelopment and neurodegeneration. Cell. Death. Differ. 2002; 9 (12): 1294–1306.

39. *Nielsen H.M., Ek D., Avdic U. et al.* NG2 cells, a new trial for Alzheimer's disease mechanisms? Acta Neuropahol. Commun. 2013; 1 (1): 7, doi: 10.1186/2051-5960-1-7.

40. *Piaceri I., Nacmias B., Sorbi S.* Genetics of familial and sporadic Alzheimer's disease. Front. Biosci. (Elite Ed.). 2013; 5: 167–177.

41. *Popova J., Ambroz P., Bar M. et al.* Epidemiology of and risk factors for Alzheimer's disease: a review. Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub. 2012; 156 (2): 108–114.

42. *Rao A.V., Balachandran B.* Role of oxidative stress and antioxidants in neurodegenerative diseases. Nutr. Neurosci. 2002; 5 (5): 291–309.

43. *Reiter L.T., Potocki L., Chien S. et al.* A systematic analysis of human disease-associated gene sequences in Drosophila melanogaster. Genome Res. 2001; 11 (6): 1114–1125.

44. *Ross C.A., Poirier M.A.* Protein aggregation and neurodegenerative disease. Nat. Med. 2004; 10 (Suppl.): S10–S17.

45. *Saura C.A., Choi S.-Y., Beglopoulos V. et al.* Loss of presenilin function causes impairments of memory and synaptic plasticity followed by age-dependent neurodegeneration. Neuron. 2004; 42 (1): 23–36.

46. *Scholtzova H., Wadghiri Y.Z., Douadi M. et al.* Memantine leads to behavioral improvement and amyloid reduction in Alzheimer's-disease-model transgenic mice shown as by micromagnetic resonance imaging. J. Neurosci. Res. 2008; 86 (12): 2784–2791.

47. *Sikström S.* Computational perspectives on neuromodulation of aging. Acta Neurochir. Suppl. 2007; 97 (Pt. 2): 513–518.

48. *Small G.W., Rabins P.V., Barry P.P. et al.* Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. JAMA. 1997; 278 (16): 1363–1371.

49. *Soto C.* Unfolding the role of protein misfolding in neurodegenerative diseases. Nat. Rev. 2003; 4 (1): 49–60.

50. *Summers W.K.* Clinical relevance: cytokines in Alzheimer's disease. Cytokines and the brain. Eds Phelps C., Korneva E. Amsterdam: Elsevier, 2008: 507–526.

51. *Terry R.D., Peck A., DeTeresa R. et al.* Some morphometric aspects of the brain in senile dementia of the Alzheimer type. Ann. Neurol. 1981; 10 (2): 184–192.

52. *Vazin T., Ball. K.A., Lu H. et al.* Efficient derivation of cortical glutamatergic neurons from human pluripotent stem cells: A model system to study neurotoxicity in Alzheimer's disease. Neurobiol. Dis. 2013; 62C: 62–72.

53. *Verdile G., Martins R.N.* Molecular genetics of Alzheimer's disease. Molecular biology of neuropsychiatric disorders. Ed. Wildenauer D.B. – Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2009: 229–276.

54. *Wadman M.* US government sets out Alzheimer's plan. Nature. 2012; 485 (7399): 426–427.

55. *Woodruff-Pak D.S.* Animal models of Alzheimer's disease: therapeutic implications. J. Alzheimer's Dis. 2008; 15 (4): 507–521.

Features of *in vitro*, *in silico* and transgenic models of Alzheimer's disease

V.V. Kolobov, Z.I. Storozheva

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences;
Serbsky National Research Centre for Social and Forensic Psychiatry (Moscow)

Keywords: Alzheimer's disease, experimental models, transgenic animals.

The review examines the current *in vitro*, *in silico* and trangenic experimental models of Alzheimer's disease, is widely used for comprehensive studies of the pathogenesis of chronic neurodegenerative process. The experimental model should have a constructive, face and predictive validity, i.e. it must be established based on the known mechanisms of the pathogenesis of the disease and to ensure the development of symptoms characteristic of the disease, the severity of the past shall be reduced by the action of pharmacological agents already tested. Noted that transgenic models have high face and proven constructive validity.

Контактный адрес: Колобов Виталий Викторович – асп. ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (499) 740-80-79; e-mail: f.neurochemistry@gmail.com;

Сторожева З.И. – вед. науч. сотр. лаб. клинической нейрофизиологии ФГБУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ.

Том 8. № 1 2014
www.annaly-nevrologii.ru

Экспрессия Pgp в клетках нейроваскулярной единицы при перинатальном гипоксически-ишемическом повреждении головного мозга

А.В. Моргун, Т.Е. Таранушенко, Н.А. Малиновская, О.С. Окунева, С.И. Устинова, Л.Н. Карпова, А.Б. Салмина, Е.А. Пожиленкова, Д.И. Лалетин, О.В. Фролова, Н.В. Реушева, Л.В. Труфанова

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

В статье приведены результаты исследований, выполненных на 35 крысятах возрастом 10 сут. Оценены особенности экспрессии Р-гликопротеина (Pgp) в клетках головного мозга нейрональной, астроцитарной и эндотелиальной природы после перенесенного перинатального гипоксически-ишемического повреждения. Обнаружено значимое увеличение экспрессии Pgp в астроцитах в первые 4 часа ишемии, в нейронах и эндотелиоцитах – в первые 12 часов ишемии. Обсуждается роль увеличения экспрессии Pgp в патогенезе ишемического повреждения головного мозга.

Ключевые слова: Р-гликопротеин/Pgp, перинатальное повреждение головного мозга, нейроваскулярная единица.

Введение

Исследование выполнено при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МК-4818.2012.7.

Белок лекарственной устойчивости Р-гликопротеин (Pgp) является трансмембранным АТФ-зависимым насосом, удаляющим химические вещества из цитоплазмы клеток [7]. В центральной нервной системе Pgp в основном экспрессируется на эндотелиоцитах, входящих в состав гематоэнцефалического барьера, и локализуется на поверхности цитоплазматической мембраны, эндоплазматического ретикулума и мембранах комплекса Гольджи [4]. Показано, что при сокультивировании астроцитов и эндотелиоцитов *in vitro* локальный окислительный стресс, вызванный астроцитами, приводит к усилению экспрессии Pgp на эндотелиоцитах [5]. В некоторых работах указывается на локализацию Pgp на астроцитах и нейронах. Другие авторы не подтверждают локализацию Pgp на нейронах головного мозга [8, 11]. Это стимулирует исследования возможной роли Pgp в реализации функциональной активности клеток нейроваскулярной единицы, в т.ч. в контексте регуляции проницаемости гематоэнцефалического барьера в норме и при патологии.

Pgp относится к суперсемейству ABC-транспортеров (ATP-binding cassette). К ABC-семейству относят более сотни транспортных белков, обнаруженных у разных организмов – от бактерий до человека [10]. Белки этого суперсемейства транспортируют самые разнообразные субстраты – от неорганических ионов до полисахаридов и белков. Отмечается снижение в клетках с повышенной функцией Pgp накопления любого вещества, являющегося субстратом для Pgp. Такие вещества быстрее высвобождаются из Pgp-положительных клеток, в то же время ингибиторы функции Pgp тормозят процесс экструзии препаратов. В литературе описано, что при гиперэкспрессии белка лекарственной устойчивости возникает полирезистентность к различным лекарственным препаратам при бронхиальной астме и при онкопатологиях (рабдомиосаркомы, остеосаркомы) [1–3].

Уровень экспрессии Pgp на эндотелиоцитах играет роль в биодоступности многих метаболитов и веществ для головного мозга. Было высказано предположение, что Pgp играет роль в элиминации Аβ белков при болезни Альцгеймера [6]. Однако роль Pgp в центральной нервной системе (ЦНС) при гипоксии-ишемии изучена не до конца. Известно, что, с одной стороны, Pgp предотвращает негативное влияние цитокинов на ЦНС, а с другой – препятствует проникновению лекарственных веществ в ЦНС и снижает эффективность терапевтических мероприятий [9].

Цель исследования: изучить особенности экспрессии Pgp в клетках головного мозга при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении.

Материалы и методы

Объект исследования – белые беспородные крысята в возрасте 10 сут (Р10) в количестве 35. Все животные были разделены на группы по семь особей: контрольная группа (ложнооперированные животные), четыре экспериментальных группы – через 4, 12, 24, 72 часа после моделирования гипоксии-ишемии (группы 1, 2, 3 и 4 соответственно). Моделирование перинатального гипоксически-ишемического поражения головного мозга проводилось по

методу J. Rice (1989) путем постоянной окклюзии правой общей сонной артерии (ОСА) с последующим помещением крысят в атмосферу с низким содержанием кислорода (8%). Животных декапитировали после охлаждения на льду и производили забор лобных областей головного мозга справа. Условия содержания и обращения с экспериментальными животными соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденным приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г. В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2000).

Суспензию клеток получали путем ферментативной обработки (10 мг/мл трипсина, 1 мг/мл коллагеназы), затем готовили препараты по типу «толстой капли», высушивали при комнатной температуре и в последующем хранили при температуре –20°С до использования. Детекция экспрессии Pgp на клетках нейроваскулярной единицы проводилась на суспензии клеток путем одновременного или последовательного комбинированного окрашивания препарата антителами к следующим белкам: Pgp (белок лекарственной устойчивости, PE-метка), нейронспецифическая енолаза – NSE – маркер нейронов; глиальный фибриллярный кислый белок – GFAP – маркер астроцитов; CD31 – маркер эндотелиоцитов сосудов (FITC-метка) согласно стандартному протоколу двойного непрямого метода иммуноцитохимии. С помощью люминесцентной микроскопии при увеличении х900 в суспензии подсчитывали количество клеток, соэкспрессирующих Pgp, и маркер вида клеток (NSE, GFAP или CD 31) в % на 100 клеток при анализе не менее 10 полей зрения.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методами описательной (M±σ) и непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, Уилкоксона) при уровне значимости $p<0,05$ (*).

Результаты

Фотографии клеток представлены на рис. 1, данные о количестве клеток нейроваскулярной единицы, экспрессирующих на своей поверхности белок лекарственной устойчивости – в табл. 1.

таблица 1: Количество Pgp-позитивных клеток (в % от общего количества клеток).

Группы животных	Нейроны (NSE^+)	Астроциты ($GFAP^+$)	Эндотелиоциты ($CD31^+$)
Контрольная группа (n=7)	0	1,7±1,1	3,3±0,8
Экспериментальная группа 1 (гипоксия-ишемия 4 ч, n=7)	11,3±3,4*	16,3±4,9*	8,7±2,7*
Экспериментальная группа 2 (гипоксия-ишемия 12 ч, n=7)	19,8±5,2*	17,3±5,3*	18±1,1*
Экспериментальная группа 3 (гипоксия-ишемия 24 ч, n=7)	22±2,1*	27,1±5,6*	19±2,4*
Экспериментальная группа 4 (гипоксия-ишемия 72 ч, n=7)	18±5,5*	13,7±3,1*	20,8±1,7*

Примечание: * – уровень значимости $p<0,05$.

рис. 1: Иммуноцитохимическая детекция клеток, соэкспрессирующих Pgp и маркер вида клеток (люминесцентная микроскопия, х900):
слева – соэкспрессия Pgp и CD31 (маркера эндотелиоцитов), в центре – Pgp и GFAP (маркера астроцитов), справа – Pgp и NSE (маркера нейронов).

При изучении соэкспрессии NSE и Pgp на нейронах в образцах гомогената ткани головного мозга контрольной группы не было обнаружено клеток, экспрессирующих Pgp. Однако при перинатальной гипоксии-ишемии головного мозга отмечался статистически значимый ($p<0,05$) рост количества нейронов, экспрессирующих Pgp, в сравнении с контролем: уже через 4 часа с момента моделирования гипоксии-ишемии – 11%, через 12 часов – почти 20%, далее отмечалась «стабилизация» этих значений в пределах 20%.

В контрольной группе мы обнаружили незначительное количество астроцитов и эндотелиоцитов, экспрессирующих на своей поверхности белок лекарственной устойчивости – около 2% астроцитов и 3% эндотелиоцитов. Подобно увеличению экспрессии Pgp, после перенесенной перинатальной гипоксии-ишемии количество Pgp-иммунопозитивных астроцитов и клеток эндотелия существенно возрастало. Отмечался статистически значимый ($p<0,05$) рост количества астроцитов и эндотелиоцитов, экспрессирующих Pgp, во всех группах при развитии перинатальной гипоксии-ишемии, в сравнении с соответствующими показателями контрольной группы: через 4 часа количество экспрессирующих Pgp-астроцитов увеличилось до 16%, эндотелиоцитов – до 9%, через 12 часов – около 17% астроцитов и 18% эндотелиоцитов, через 24 ч – 27% Pgp+ астроцитов и 20% эндотелиоцитов, через 72 ч – около 14% Pgp-экспрессирующих астроцитов и 21% эндотелиоцитов.

Обсуждение

Интересен тот факт, что процент Pgp+ эндотелиоцитов при развитии гипоксии-ишемии головного мозга достигает максимальных значений в пределах 18–20% уже к 12 часам, оставаясь стабильно высоким и через 24–72 ч с момента развития ишемии. Процент Pgp-экспрессирующих астроцитов достигает максимальных значений значительно позже (через 24 ч) с момента развития перинатальной гипоксии-ишемии, через 72 ч отмечалось снижение количества Pgp+ астроцитов до значений, близких к соответствующим показателям групп 1–2.

Можно предположить, что увеличение экспрессии Pgp играет защитную роль и отмечается спустя некоторое время с момента развития перинатальной гипоксии-ишемии головного мозга. На ее фоне развивается повышенная устойчивость к ксенобиотикам и продуктам метаболизма, что является защитной реакцией клеток головного мозга (в особенности нейронов) в условиях кислородного голодания.

Таким образом, первыми клетками, реагирующими на гипоксически-ишемическое повреждение, являются астроциты: Pgp+ астроциты появляются в большом количестве уже через 4 часа с момента развития гипоксии-ишемии, они же являются клетками, сильнее всего реагирующими на гипоксию-ишемию (отмечается максимальное количество Pgp+ астроцитов – около 30%, в отличие от максимального количества нейронов и эндотелиоцитов – по 20%). Затем реагируют эндотелиоциты и нейроны (экспрессия Pgp достигает субмаксимальных значений через 12 часов), причем эндотелиоциты являются клетками с самым длительным повышением экспрессии белка лекарственной устойчивости (максимальное количество Pgp+ эндотелиоцитов отмечается через 72 часа).

Полученные нами результаты представляют особенный интерес с точки зрения астроглиального контроля экспрессии Pgp на эндотелиоцитах. Эти результаты согласуются с данными литературы, свидетельствующими о том, что астроциты могут играть роль в усилении экспрессии Pgp на эндотелиоцитах [5], однако в этом процессе могут участвовать не только активные формы кислорода, вырабатываемые астроцитами, но и белок-транспортер Pgp, экспрессируемый на их поверхности.

Список литературы

1. *Андрианов А.В., Моргун А.В., Таранушенко Т.Е., Салмина А.Б.* Значение маркеров прогрессии при остеосаркомах у детей. Сибирск. онкологич. журн. 2008; 5: 37–40.

2. *Демко И.В., Салмина А.Б., Моргун А.В., Малиновская Н.А.* Экспрессия Р-гликопротеина на лимфоцитах периферической крови при тяжелых формах бронхиальной астмы и его роль в определении чувствительности к терапии глюкокортикостероидам. Пульмонол. 2007; 3: 41–46.

3. *Моргун А.В., Таранушенко Т.Е., Салмина А.Б.* Значение уровня экспрессии Р-гликопротеина при остеосаркомах у детей. Врач-аспирант 2006; 15: 519–524.

4. *Chan H.S., Grogan T.M., Haddad G. et al.* P-glycoprotein expression: Critical determinant in the response to osteosarcoma chemotherapy. J. Natl. Cancer Inst. 1997; 89: 1706–1715.

5. *Gaillard P.J., Van Der Sandt I.C., Voorwinden L.H. et al.* Astrocytes increase the functional expression of P-glycoprotein in an in vitro model of the blood-brain barrier. Pharm. Res. 2000; 17 (10): 1198–1205.

6. *Kuhnke D., Jedlitschky G., Grube M. et al.* MDR1-P-glycoprotein (ABCB1) mediates transport of Alzheimer's amyloid-OI peptides - Implications for the mechanisms of Aβ clearance at the blood-brain barrier. Brain Pathol. 2007; 17 (4): 347–353.

7. *Putman M., van Veen H.W., Konings W.N.* Molecular properties of bacterial multidrug transporters. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2000; 64: 672–693.

8. *Ronaldson P.T., Bendayan M., Gingras D. et al.* Cellular localization and functional expression of P-glycoprotein in rat astrocyte cultures. J. Neurochem. 2004; 3: 788–800.

9. *Salmina A.B., Inzhutova A.I., Malinovskaya N.A., Petrova M.M.* Endothelial dysfunctions and repair in Alzheimer-type neurodegeneration: neuronal and glial control. J. Alzheimers Dis. 2010; 22 (1): 17–36.

10. *Sarkadi B., Homolya L., Szakacs G., Varadi A.* Human multidrug resistance ABCB and ABCG transporters: Participation in a chemoimmunity defense system. Physiol. Rev. 2006; 86: 1179–1236.

11. *Volka H.A., Burkhardt K., Potschka H. et al.* Neuronal expression of the drug efflux transporter P-glycoprotein in the rat hippocampus after limbic seizures. Neurosci. 2004; 123 (3): 751–759.

Expression of Pgp in cells of neurovascular unit in perinatal hypoxic-ischemic brain injury

A.V. Morgun, T.E. Taranushenko, N.A. Malinovskaya, O.S. Okuneva, S.I. Ustinova, L.N. Karpova, A.B. Salmina, E.A. Pozhilenkova, D.I. Laletin, O.V. Frolova, N.V. Reusheva, L.V.Trufanova

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky

Keywords: P-glycoprotein/Pgp, perinatal brain injury, neurovascular unit.

We have studied peculiarities of P-glycoprotein (Pgp) expression on neuronal, astroglial and endothelial cells in newborn rats (P10) underwent perinatal hypoxic-ischemic brain damage. Expression of Pgp was markedly elevated in all the cells tested reaching the highest levels in astrocytes (4 hrs after injury) followed by increased levels in neuronal and endothelial cells (12 hrs after injury). The possible role of Pgp in pathogenesis of perinatal brain injury is discussed.

Контактный адрес: Малиновская Наталия Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, доц. каф. биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. 660022, Красноярск, ул. П. Железняка, д. 1.
Тел.: +7 (391) 228-07-69, факс: +7 (391) 228-08-60; reg.kgmu@gmail.com;

Моргун А.В. – асс. каф. педиатрии Института последипломного образования;

Таранушенко Т.Е. – зав. каф. педиатрии Института последипломного образования;

Окунева О.С. – науч. сотр. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, старш. препод. каф. биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии;

Устинова С.И. – доц. каф. педиатрии Института последипломного образования;

Карпова Л.Н. – асс. каф. педиатрии Института последипломного образования;

Салмина А.Б. – проректор по инновационному развитию и международной деятельности, зав. каф. биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии;

Пожиленкова Е.А. – исп. директор НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, доц. каф. биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии;

Лалетин Д.И. – врач-хирург операционного отделения Красноярской краевой клинической больницы;

Фролова О.В. – науч. сотр. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии;

Труфанова Л.В. – декан фармацевтического факультета, доц. каф. биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии.

ТЕХНОЛОГИИ

Принципы мониторинга внутричерепного давления

В.В. Крылов, С.С. Петриков, А.А. Солодов

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (Москва)

Статья посвящена диагностике внутричерепной гипертензии у больных с внутричерепными кровоизлияниями. Стойкое повышение внутричерепного давления приводит к нарушению церебральной перфузии, отеку, ишемии и дислокации головного мозга. В связи с этим одной из важных задач интенсивной терапии больных с внутричерепными кровоизлияниями является своевременная коррекция внутричерепной гипертензии. В работе подробно представлены современные принципы измерения внутричерепного давления.

Ключевые слова: внутричерепное давление, внутричерепная гипертензия, черепно-мозговая травма, нетравматическое внутричерепное кровоизлияние, многокомпонентный нейромониторинг.

Внутричерепное давление (ВЧД) – представляет собой разницу между давлением в полости черепа и атмосферным давлением [2]. Фактически это давление, которое создают расположенные интракраниально и ограниченные в объеме костными структурами черепа ткань головного мозга, церебральный объем крови и цереброспинальная жидкость (ЦСЖ). У взрослого человека и детей старшего возраста в положении на спине ВЧД составляет 7–15 мм рт. ст., у новорожденных за счет более мягкой структуры черепа – 1,5–6 мм рт. ст., у детей младшего возраста – 3–7 мм рт. ст. В вертикальном положении тела ВЧД отрицательное и колеблется от –10 до –15 мм рт. ст. [4, 6, 8].

В нормальных условиях ВЧД равномерно распределено в полости черепа, однако при патологических состояниях могут возникать так называемые градиенты внутричерепного давления. Например, при появлении объемного образования в задней черепной ямке (гематома, очаг ишемии, опухоль) ВЧД субтенториально может быть повышено, а супратенториально оставаться в пределах нормальных значений. Существуют данные о возможности возникновения межполушарного, супра- и субтенториального, субдурального и интрапаренхиматозного градиентов давления. Возникновение градиентов ВЧД обусловлено неоднородным составом вещества головного мозга, различной плотностью и упругостью церебральных структур.

История инвазивного измерения внутричерепного давления

История применения инвазивных методов измерения ВЧД насчитывает около 150 лет. В 1866 г. E. Leyden впервые использовал жидкостной манометр для непрерывного контроля ВЧД у собак [14]. В 1891 г. H.I. Quincke ввел в клиническую практику измерение ВЧД при поясничной пункции [17]. Несколько позже были проведены экспериментальные работы на животных, которые позволили сформировать теорию о внутричерепном давлении. Так, E.T. Kocher и H. Cushing (1903) выполнили первые исследования по оценке взаимоотношений между артериальным и внутричерепным давлениями [9]. Основываясь на результатах исследования, авторы рекомендовали несколько способов декомпрессивной трепанации черепа для лечения повышенного ВЧД. В 1919 г. L.H. Weed и P.S. McKibben продемонстрировали доказательства уменьшения ВЧД при системной дегидратации [18]. Первые систематические исследования корреляции изменений в объеме ЦСЖ и ВЧД были выполнены G. Ayala в 1923 г. [5]. В 1927 г. A.W. Adson и W.L. Lillie ввели в практику пункцию желудочков мозга и установку катетеров для контроля ВЧД, что позволило осуществлять надежный контроль за динамикой ВЧД без риска дислокации и вклинения мозга [3].

Позже J. Guillaume и P. Janny использовали механоэлектрический трансдюсер для измерения давления в полости черепа [11]. Эра широкого использования инвазивного измерения ВЧД в клинической практике началась в 1960-х гг., когда N. Lundberg и соавт. (1960) и T.W. Langfitt и соавт. (1964) в серии фундаментальных работ по физиологии внутричерепного давления представили теорию о церебральном комплайнсе [13, 15]. В России инвазивное измерение ВЧД было внедрено в клиническую практику 70-х гг. Э.Б. Сировским.

Показания к началу мониторинга внутричерепного давления

Показания для измерения ВЧД четко сформулированы только для пострадавших с тяжелой ЧМТ. Для других нозологий условия начала мониторирования ВЧД носят рекомендательный характер.

Показанием для начала мониторирования ВЧД у пострадавших с тяжелой ЧМТ является угнетение уровня бодрствования до комы при наличии изменений, выявленных при КТ головного мозга, в виде гематомы, очагов ушибов, отека мозга или аксиальной дислокации [10]. При отсутствии изменений на КТ головного мозга в расчет принимают наличие двух и более факторов:

- возраст больного более 40 лет;
- появление одно- или двухсторонних позотонических реакций;

– наличие артериальной гипотензии ($АД_{сист.}$ менее 90 мм рт. ст.).

Установлено, что у пострадавших с тяжелой ЧМТ при наличии двух вышеназванных факторов, частота развития внутричерепной гипертензии составляет 60%, а при наличии лишь одного фактора – 4% [10].

Показанием для начала мониторинга ВЧД у больных с нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями является прогрессирующее угнетение уровня бодрствования до 10 баллов по ШКГ и менее [2], а у больных с опухолями мозга – угнетение уровня бодрствования до комы (до 8 баллов по ШКГ и менее) [1].

Способы инвазивного измерения ВЧД

Для прямого определения внутричерепного давления используют различные датчики и системы. По расположению в полости черепа все датчики подразделяют на эпидуральные, субдуральные, интрапаренхиматозные и интравентрикулярные (рис. 1).

Вентрикулярное измерение ВЧД

Исторически вентрикулярное измерение ВЧД используют в качестве референсного стандарта для сравнения точности мониторинга внутричерепного давления в других внутричерепных пространствах [7]. Основным преимуществом использования внутрижелудочкового измерения является возможность одновременного определения ВЧД и удаления цереброспинальной жидкости.

Техника установки вентрикулярных датчиков основана на выполнении классической вентрикулостомии (пункция желудочков мозга из точки Кохера, Денди или Кина). Датчики устанавливают в полость черепа либо непосредственно через фрезевое отверстие в кости черепа, предварительно с обязательным проведением датчика через подкожный тоннель (контрапертуру) для профилактики инфекционных осложнений, либо через специальное фиксирующее устройство «bolt», вкручивающееся в кость черепа и позволяющее надежно фиксировать датчик (рис. 2, 3).

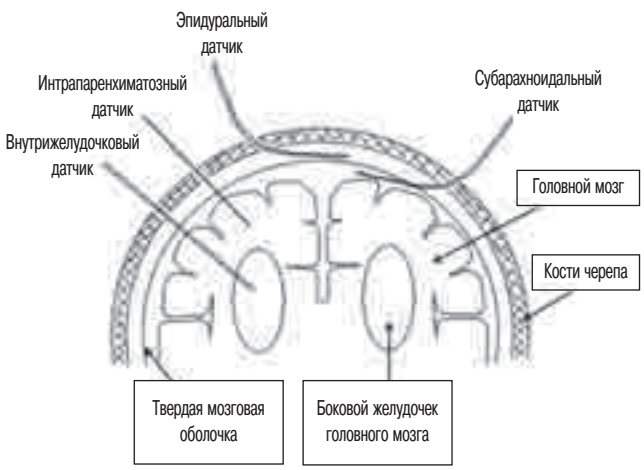


рис. 1: Схема расположения датчиков для измерения внутричерепного давления в полости черепа.

рис. 2: Установка вентрикулярного датчика для измерения внутричерепного давления «Air-Pouch Probe, 3XL» («Spiegelberg», Германия). Датчик (1) проведен через подкожный тоннель (2) и установлен через фрезевое отверстие (3) в желудочек мозга.

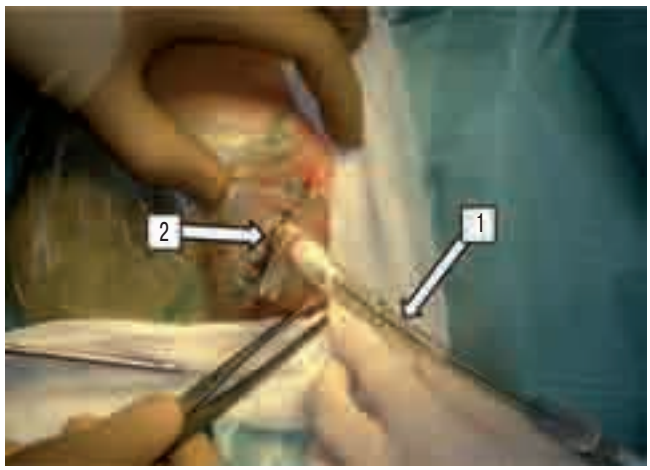


рис. 3: Установка вентрикулярного датчика для измерения внутричерепного давления «Camino» («Integra», США) (1) через фиксирующее устройство «bolt» (2).

В настоящее время для внутрижелудочкового измерения ВЧД используют различные системы:

– вентрикулярный дренаж, подключаемый к тензометрическому датчику измерения давления (гидравлические системы, монитор «Liquoguard»);
– двухпросветный пневматический датчик. Один просвет датчика необходим для измерения ВЧД при помощи раздувания воздухом баллончика, расположенного на конце датчика, второй просвет – для сброса ЦСЖ (монитор «Spiegelberg»);
– интегрированный в вентрикулярный дренаж датчик микродеформации (микрочип) или фиброоптический датчик (мониторы «Codman», «Camino», «Raumedic», «Sophyssa»).

Интрапаренхиматозное измерение ВЧД

Чаще всего измерение ВЧД в паренхиме мозга используют при невозможности установить датчик в просвет желудочков. Точность интрапаренхиматозного измерения ВЧД соответствует внутрижелудочковому методу определения внутричерепного давления (как референсного метода оценки).

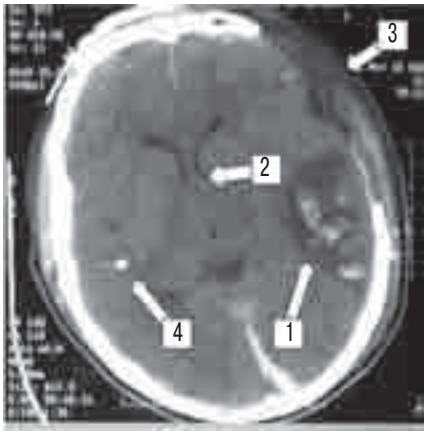


рис. 4: КТ головного мозга больного с внутричерепным кровоизлиянием вследствие разрыва артериальной аневризмы головного мозга. На аксиальном срезе мозга виден диффузный отек вещества головного мозга, зоны отека и ишемии с геморрагическим пропитыванием (1). Желудочки мозга значительно сужены (2), имеется трепанационный дефект после выполнения декомпрессивной краниотомии (3). Датчик измерения ВЧД установлен в паренхиму правой височной доли, контрлатерально основному очагу повреждения, на глубину 20 мм (4).

Интрапаренхиматозные датчики, как и вентрикулярные дренажи, устанавливают в полость черепа либо через контрапертуру и фрезевое отверстие в кости черепа, либо фиксирующее устройство «bolt». Для проведения измерений датчики располагают непосредственно в веществе головного мозга на глубине 15–20 мм, в лобной или височной долях мозга, контрлатерально основному очагу повреждения (рис. 4).

Достоинствами паренхиматозного измерения являются низкий риск травматизации вещества мозга, инфекционных осложнений, простота установки по сравнению в внутрижелудочковым методом измерения внутричерепного давления.

В настоящее время для интрапаренхиматозного измерения ВЧД используют различные датчики:

- пневматический датчик с раздуваемым воздухом баллончиком на конце (монитор «Spiegelberg»);
- датчик микродеформации (микрочип) (монитор «Codman»);
- фиброоптический датчик (мониторы «Camino», «Raumedic», «Liquoguard», «Sophyssa»).

Эпидуральное и субдуральное измерение ВЧД

Преимуществом измерения ВЧД в эпидуральном или субдуральном пространствах является простота установки датчика, а также меньшая вероятность травматизации вещества мозга по сравнению с внутрижелудочковым и интрапаренхиматозным датчиками.

Однако метод эпидурального или субдурального определения ВЧД не обладает необходимой точностью. Значения ВЧД могут быть недостоверными при повышении внутричерепного давления или при локальном давлении, оказываемом непосредственно на датчик костными структурами черепа. В настоящее время эпидуральное или субдуральное расположение датчиков для измерения ВЧД используют все реже.

Требования к аппаратам мониторинга ВЧД и точность измерения внутричерепного давления

Оптимальное устройство для мониторинга ВЧД должно осуществлять точное измерение внутричерепного давления, иметь наилучшее соотношение стоимость/эффективность и наименьший риск осложнений [10].

Американской ассоциацией, контролирующей применение медицинского инструментария (Association for the Advancement of Medical Instrumentation), были разработаны требования к устройствам мониторинга ВЧД [10]:

- необходимый диапазон измеряемого давления в пределах от 0 до 100 мм рт. ст.;
- точность измерения ВЧД должна составлять ±2 мм рт. ст. в диапазоне давления 0–20 мм рт. ст.;
- максимальная ошибка измерения ВЧД не должна превышать 10% в диапазоне от 20 до 100 мм рт. ст.

Для оценки точности различных систем при измерении ВЧД был проведен ряд исследований. Например, E. Munch и соавт. (1998) сравнили между собой показатели ВЧД, измеряемые при помощи внутрижелудочковых и интрапаренхиматозных фиброоптических датчиков. В 85% наблюдений данные ВЧД совпадали [16]. L.O. Koskinen и соавт. (2005) исследовали точность измерения внутричерепного давления интрапаренхиматозным датчиком микродеформации, по сравнению с датчиком микродеформации, интегрированным в вентрикулярный дренаж (как референсный метод) при одновременном мониторировании ВЧД. Только в 21% наблюдений был отмечен дрейф нулевого значения ВЧД более ±2 мм рт. ст. после удаления датчика из полости черепа, а отличие ВЧД более ±2 мм рт. ст. по сравнению с внутрижелудочковым измерением было зафиксировано только в 22% наблюдений [12].

В зависимости от точности измерения внутричерепного давления и соотношения стоимость/эффективность датчики ВЧД распределяются в следующей последовательности в порядке убывания:

1. Внутрижелудочковые гидравлические системы с тензометрическим датчиком.
2. Датчики микродеформации (с микрочипом) или фиброоптические датчики, интегрированные во внутрижелудочковые дренажи.
3. Интрапаренхиматозные датчики микродеформации (с микрочипом) или фиброоптические датчики.
4. Субдуральные и эпидуральные датчики любого типа.

Осложнения инвазивного мониторинга ВЧД

Инфекционные осложнения

По данным литературы, наибольшая частота инфекционных осложнений наблюдается при внутрижелудочковом измерении ВЧД (5–50%) по сравнению с интрапаренхиматозным расположением датчиков ВЧД (4–8%). По нашим данным, средняя частота инфекционных ослож-

нений при проведении мониторинга ВЧД составляет 12%, при использовании внутрижелудочкового катетера – 29%, а при интрапаренхиматозном измерении ВЧД – 7%. Снижение частоты инфекционных осложнений достигается их профилактикой: строгое соблюдение правил асептики при установке датчиков ВЧД и при дальнейшем ведении больных с инвазивными методами мониторинга ВЧД, применение закрытых систем для сброса ЦСЖ, контроль клеточного и биохимического состава ЦСЖ (определяют соотношение количества эритроцитов к лейкоцитам, концентрацию глюкозы и лактата).

Геморрагические осложнения (внутричерепные гематомы)

В большинстве проведенных исследований по оценке систем мониторинга ВЧД не было отмечено геморрагических осложнений после имплантации датчиков в полость черепа. По нашим данным, частота возникновения внутричерепных гематом, связанных с установкой датчиков ВЧД, составляет в среднем – 1%, средняя частота для внутрижелудочковых катетеров – 0%, для паренхиматозных датчиков – 2%. Нами было зафиксировано два случая образования гематом в месте расположения датчика ВЧД в полости черепа (рис. 5). В одном случае это потребовало

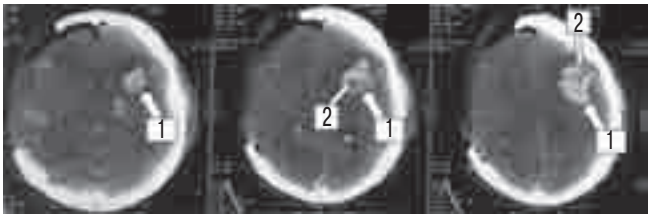


рис. 5: КТ головного мозга пострадавшего с тяжелой ЧМТ после декомпрессивной трепанации черепа справа. Визуализируется внутримозговая гематома вокруг датчика ВЧД (1) в левой височной доле (2).

выполнения повторного оперативного вмешательства, направленного на удаление внутричерепной гематомы.

Критерии прекращения измерения ВЧД

Длительность мониторинга ВЧД зависит от выраженности внутричерепной гипертензии, а критерии прекращения мониторирования ВЧД индивидуальны для каждого больного. Обычно мониторинг ВЧД прекращают при стабилизации внутричерепного давления и отсутствии эпизодов внутричерепной гипертензии в течение 24–48 часов [2].

Список литературы

1. *Башкиров М.В.* Внутричерепное давление и внутричерепная гипертензия. М.В. Башкиров, А.Р. Шахнович, А.Ю. Лубнин Рос. журн. анестезиол. и интенсив. тер. 1999; 1: 4–11.

2. *Крылов В.В., Петриков С.С., Белкин А.А.* Лекции по нейрореанимации. М: Медицина 2009: 192.

3. *Adson A.W., Lillie W.L.* The relationship of intracerebral pressure, choked disk, and intraocular tension. Trans Amer Acad Opht Otolargyng 30 (1927): 138–154.

4. *Albeck M.J., Borgesen S.E., Gjerris F. et al.* Intracranial pressure and cerebrospinal fluid outflow conductance in healthy subjects. J Neurosurg 1991; 74: 597–600.

5. *Ayala G.* Uber den diagnostischen Wert des Liquordruckes und einen Apparat zu seiner Messung Text. Neurologie und Psychiatrie 1923; 84: 42–95.

6. *Chapman P.H., Cosman E.R., Arnold M.A.* The relationship between ventricular fluid pressure and body position in normal subjects and subjects with shunts: a telemetric study. Neurosurgery 1990; 26: 181–189.

7. *Citerio G., Andrews P.* Intracranial pressure. Part two: Clinical applications and technology. Intensive Care Med. 2004; 30: 1882–1885.

8. *Czosnyka M., Pickard J.D.* Monitoring and interpretation of intracranial pressure. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 813–821.

9. *Fodstad H., Kelly P.J., Buchfelder M.* History of the cushing reflex. Neurosurgery 59 (5) November 2006: 1132–1137; discussion 1137.

10. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. S.L. Bratton [et al.] J Neurotrauma. 2007; 24 (Suppl 1): 1–106.

11. *Guillaume J., Janny P.* Manométrie intracranienne continue; intérêt de la méthode et premiers résultats. Rev Neurol (Paris) 1951 Feb; 84 (2): 131–142.

12. *Koskinen L.O., Olivecrona M.* Clinical experience with the intraparenchymal intracranial pressure monitoring Codman MicroSensor system. Neurosurgery 2005; 56: 693–698.

13. *Langfitt T.W., Weinstein J.D., Kassell N. et al.* Transmission of increased intracranial pressure: I. Within the craniospinal axis. Journal of Neurosurgery, 1996; 21: 989–997.

14. *Leyden E.* Beitrage und untersuchungen zur physiologie und pathologie des gehirns. Virchows arch pathol anat physiol Klin Med 1866; 37: 519–559.

15. *Lundberg N.* Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. Acta Psychiat Neurol Scand 1960; 36 (suppl. 149): 1–193.

16. *Munch E., Weigel R., Schmiedek P., Schurer L.* The Camino intracranial pressure device in clinical practice: reliability, handling characteristics and complications. Acta Neurochir (Wien) 1998; 140: 1113–1119.

17. *Quincke H.I.* Ueber hydrocephalus. Verhandlung des. Congress Innere Medizin (X), 1891; 321–339.

18. *Weed L.H., McKibben P.S.* Pressure changes in the cerebrospinal fluid following intravenous injection of solutions of solutions of various concentrations. Am J Physiol. 1919; 48: 512–530.

Principles of intracranial pressure monitoring

V.V. Krylov, S.S. Petrikov, A.A. Solodov

Scientific Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow)

Keywords: intracranial pressure, intracranial hypertension, traumatic brain injury, non-traumatic intracranial haemorrhage, multimodal neuromonitoring.

This article devoted to the diagnosis of intracranial hypertension in patients with intracranial hemorrhages. The persistent increase of intracranial pressure leads to disruption of cerebral perfusion, brain edema and ischemia. In this regard, fast correction of intracranial hypertension is one of the important tasks of intensive care patients with intracranial hemorrhages. The paper details the modern principles of measuring intracranial pressure.

Контактный адрес: Солодов Александр Анатольевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. неотложной нейрохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. 129010, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3. Тел.: +7 (495) 680-46-97; e-mail: docsol@mail.ru;

Крылов В.В. – зав. науч. отд. неотложной нейрохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского;

Петриков С.С. – зам. директора – рук. регионального сосудистого центра НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

Статины в профилактике и лечении ишемического инсульта

А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

В статье на основании литературных данных, включая результаты крупномасштабных рандомизированных плацебо контролируемых исследований, представлены современные стратегии использования статинов в первичной и вторичной профилактике ишемического инсульта. Отдельное внимание уделено эффективности и перспективным направлениям применения статинов при остром инсульте. На основании обобщенных данных сформулированы рекомендации для назначения статинов с целью профилактики и лечения ишемического инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, статины, профилактика, лечение.

В последние десятилетия в структуре смертности населения доминирующее место занимают сосудистые поражения сердца, сосудистые поражения мозга и злокачественные новообразования, при этом риск преждевременной смерти в основном определяется влиянием таких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как артериальная гипертония (АГ), гиперхолестеринемия и курение [8].

Гиперхолестеринемия всегда традиционно рассматривались в качестве основного фактора риска коронарной, но не цереброваскулярной патологии [34]. Более того, в отличие от заболеваний сердца гиперхолестеринемия долгое время вообще не считалась четко установленным фактором риска инсульта, что напрямую связано с этиопатогенетическим различием коронарной и цереброваскулярной патологии [50]. Действительно, ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет собой монофакторное заболевание, обусловленное коронарным атеросклерозом, тогда как причины и механизмы инсульта чрезвычайно гетерогенны. Именно поэтому на протяжении многих лет, в ходе многочисленных эпидемиологических и обсервационных исследований, включивших более 450 тыс. чел., не было выявлено ассоциации между уровнем холестерина (ХС) и частотой инсульта [52]. Напротив, в ранних эпидемиологических наблюдениях была обнаружена обратная взаимосвязь между уровнем ХС и частотой внутричерепных кровоизлияний, в т.ч. и увеличением смертности от геморрагического инсульта среди пациентов с уровнем ХС менее 160 мг/дл [38]. Однако несколько позже все же была установлена сопряженность между повышенным уровнем ХС и увеличением риска инфаркта мозга [19, 39, 51]. Показано, что относительный риск (ОР) смерти при негеморрагическом инсульте прогрессивно нарастал по мере увеличения концентрации ХС [39]. Отмечено также повышение ОР ишемического инсульта при уровне общего ХС 7 ммоль/л и выше [44], при этом прирост общего ХС на 1 ммоль/л сопровождался ростом частоты ишемического инсульта на 25% [67]. Все перечисленные факты стали предпосылкой для последующих исследований, в которых была реализована идея снижения риска ССЗ путем уменьшения концентрации ХС и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) плазмы крови.

Первичная профилактика ишемического инсульта

Воплощение этой идеи прошло длинный путь поиска оптимальных решений от немедикаментозных воздействий до выбора безопасного и эффективного лекарственного режима. Немедикаментозные воздействия и в первую очередь диета показали вполне обнадеживающий результат и подтвердили, что любое снижение уровня ХС в крови способно положительно влиять на вероятность сердечно-сосудистых осложнений. Наиболее убедительными были результаты Oslo Study, в котором соблюдение строгой диеты в сочетании с отказом от курения привело к снижению уровня ХС на 13% и сопровождалось уменьшением вероятности инфаркта миокарда (ИМ) на 47% [36]. Однако стало очевидным, что достаточно радикальные изменения образа жизни здорового человека требуют больших усилий для их реализации, а пропаганда таких мер является не столько медицинской, сколько общегосударственной задачей.

Весьма привлекательным для решения задачи снижения уровня ХС в крови и первичной профилактики ССЗ выглядело назначение лекарственных средств самого различного механизма действия, начавших появляться с середины XX в. [3]. С этой целью использовали эстрогены, никотиновую кислоту, фибраты, препараты, тормозящие всасывание ХС в кишечнике. В ряде исследований удавалось добиться определенных результатов в отношении снижения риска ССЗ, однако нередко это было сопряжено с плохой переносимостью и другими негативными последствиями использования гиполипидемических средств [47]. Несмотря на достаточную очевидность фактов, свидетельствующих о возможностях снижения уровня ХС в крови как способа первичной профилактики ССЗ, практическое использование этих методов представлялось весьма проблематичным [3].

В последнее десятилетие XX в. в клиническую практику были предложены так называемые статины – ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А редуктазы, которые первоначально использовались в основном для вторичной профилактики ССЗ у пациентов с наследственными дислипидемиями. Вероятно, WOSCOP было первым исследованием, посвященным изучению роли статинов в первичной профилактике ССЗ. В этом исследовании назначение правастатина в дозе 40 мг мужчинам в возрасте 45–64 лет с существенно повышенным уровнем ХС в крови и отсутствием в анамнезе перенесенного ИМ в течение 5 лет привело к достоверному снижению риска смерти от ИБС и частоты нефатального ИМ на 35% [56]. Аналогичные данные были получены в ходе другого испытания с использованием ловастатина [29].

В настоящее время убедительно доказана превентивная эффективность длительного приема статинов при клинических проявлениях атеросклероза (ИБС, каротидный атеросклероз, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей), сахарном диабете (СД) 2 типа [2, 11, 13, 40, 43]. Согласно результатам многочисленных исследований смертность от ССЗ при длительном лечении статинами снижается в среднем на 30%, главным образом, – за счет уменьшения частоты развития ИМ и других проявлений ИБС [18, 27].

В конце прошлого столетия в крупных исследованиях по вторичной профилактике ИБС с применением симвастатина [55] и правастатина [49, 61] у пациентов с коронарной патологией было выявлено снижение ОР ишемического инсульта на 19–32% [23]. В частности, в одном из крупнейших исследований Heart Protection Study (HPS) приняли участие 20 536 пациентов с коронарной патологией или факторами риска ССЗ. В результате пятилетнего лечения симвастатином в дозе 40 мг в сутки наблюдалось снижение ОР первого инсульта на 25% ($p<0,0001$). При этом уменьшение ОР ишемического инсульта был еще более отчетливым (на 30%), тогда как частота развития геморрагического инсульта существенно не изменилась [60].

Позитивные эффекты лечения статинами пациентов как с ИБС, так и без коронарной патологии, были подтверждены результатами обширного метаанализа, охватившего 65 клинических испытаний и 200 607 пациентов, проходивших лечение с помощью различных режимов липидснижающей терапии [20]. Обнаружено статистически значимое снижение ОР инсульта на фоне терапии статинами вне зависимости от наличия коронарной патологии. В то же время другие режимы липидснижающих воздействий (диета, фибраты, полиненасыщеные жирные кислоты, никотиновая кислота) не продемонстрировали существенной пользы. Поэтому терапия статинами среди всех возможных методов снижения ХС остается единственным действенным способом профилактики ишемического инсульта.

Наиболее убедительные результаты, доказывающие пользу статинов в рамках первичной профилактики ССЗ, были получены в рандомизированном плацебо контролируемом исследовании JUPITER [53]. В этом испытании участвовали практически здоровые мужчины (в возрасте 50 лет и старше) и женщины (в возрасте 60 лет и старше), которые не имели ни ССЗ, ни гиперхолестеринемии (уровень ХС ЛПНП ниже 3,4 ммоль/л), но характеризовались увеличением показателей высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) до 2,0 мг/л или выше. После рандомизации участники получали розувастатин (20 мг/сут) или плацебо. В качестве первичного комбинированного исхода учитывали развитие нефатального ИМ, нефатального инсульта, госпитализацию в связи с нестабильной стенокардией, вмешательство по реваскуляризации артерий или документированную смерть вследствие сердечно-сосудистой причины. В группе получавших розувастатин отмечено достоверное снижение частоты всех компонентов первичного комбинированного исхода. Так, частота нефатального ИМ уменьшилась на 65%, всех случаев ИМ – на 54%, нефатального инсульта и всех случаев инсульта – на 48%.

Наиболее полно данные о влиянии статинов на вероятность сердечно-сосудистых осложнений у лиц без явных признаков ССЗ обобщены в ряде крупных метаанализов, при этом особое внимание уделяется дозозависимым аспектам эффективности [7, 22]. Так, при лечении статинами пациентов низкого сердечно-сосудистого риска отмечено достоверное снижение смерти от всех причин на 10%, причем при лечении высокими дозами статинов (например, аторвастатин 80 мг/сут) ОР смертельных исходов снижался на 15% [63]. При этом риск инсульта независимо от его причины снизился на 17%, а при лечении высокими дозами статинов снижение ОР составило 30%. Снижение риска фатального инсульта также было более значительным при назначении высоких доз статинов (–50%), чем при лечении низкими дозами (–5%). В одном из последних метаанализов по первичной профилактике ССЗ (19 групп исследований, количество пациентов – 56 934) было показано, что лечение статинами сопровождалось снижением общей смертности на 14%, фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений – на 27% и фатальных и нефатальных инсультов – на 22% [59].

Безопасность высокодозовой терапии статинами была доказательно продемонстрирована в метаанализе C. Cannon и соавт. [24]. В частности, в трех крупных исследованиях с использованием аторвастатина в дозе 80 мг/сут частота случаев рабдомиолиза составила 0,04–0,05%, частота повышения активности креатинфосфокиназы – 0,15–0,4%, а активности АСТ/АЛТ более 3-х верхних пределов нормы – 1,2–1,33%. Лечение статинами (включая высокие дозы) также не сопровождалось повышением риска геморрагического инсульта [24]. Важно отметить, что частота геморрагического инсульта не была связана ни со степенью снижения, ни с достигнутым уровнем ХС ЛПНП.

Таким образом, данные многочисленных крупномасштабных исследований свидетельствуют о том, что, назначая статины практически здоровым лицам, но в то же время имеющим высокий риск ССЗ, можно существенно повлиять на судьбу этих людей в дальнейшем. Безусловно, статины являются лишь частью терапии больных высокого риска (как медикаментозной, так и немедикаментозной), и назначение других лекарственных средств имеет не меньшее значение. При повышении уровня ХС у внешне здоровых людей целесообразность гиполипидемической терапии определяется исключительно наличием высокого суммарного риска смертельных сердечно-сосудистых осложнений – более 5% при оценке по шкале SCORE [10, 33]. Однако вопрос, обладают ли статины свойством нейропротекции при остром ишемическом цереброваскулярном поражении, остается предметом продолжающихся дискуссий и исследований.

Статины в остром периоде ишемического инсульта

Согласно современным представлениям, ишемический инсульт – это сложный многокомпонентный клинический синдром, развивающийся во времени и пространстве. Ишемия мозга связана с каскадами взаимодействий компонентов крови, эндотелия, нейронов, глии и экстрацеллюлярных структур вещества мозга. Интенсивность указанных процессов и степень повреждения структур мозга определяют различную выраженность неврологического дефицита у больных, перенесших инсульт [5].

Основными стратегическими направлениями терапии острого ишемического нарушения мозгового кровообращения, вне зависимости от его причины, являются реперфузия и нейрональная протекция. Нейропротекция подразумевает под собой комплекс мероприятий, направленных

на предотвращение развития или ослабление негативных последствий основных звеньев патохимического каскада, приводящих при ишемии мозга к обратимым метаболическим изменениям нейронов или их гибели [6].

На протяжении последних десятилетий было создано множество экспериментальных моделей различных неврологических заболеваний для изучения механизмов гибели клеток. На основании нового представления о генетических и молекулярных механизмах церебрального поражения современные способы нейропротекции были успешно воспроизведены на животных [4]. В то же время многие рандомизированные плацебо контролируемые исследования по нейропротекции у человека при остром инсульте не продемонстрировали положительных результатов. Более того, некоторые исследования были досрочно прекращены вследствие увеличения риска негативных эффектов и отсутствия терапевтической пользы [45, 57].

Обращение к статинам как средствам нейропротекции при остром инсульте базируется на результатах многочисленных экспериментальных исследований. Было бы наивно предполагать, что постепенное снижение уровня ХС и планомерная стабилизация атеросклеротической бляшки играют ведущую роль в предотвращении быстротечных патологических процессов, сопровождающих каскад ишемического повреждения мозга. Обоснованное ожидание пользы применения статинов с целью нейропротекции связывают с наличием у них многих других терапевтических эффектов, не связанных напрямую с торможением синтеза ХС. Эти эффекты, развивающиеся значительно быстрее основного гиполипидемического действия, обусловлены совершенно иными, до сих пор еще изучаемыми механизмами дополнительного (плейотропного) действия [1]. Так, в эксперименте показано, что нейропротективные свойства статинов опосредуются различными механизмами, включая подавление глутамат-индуцированной эксайтотоксичности, ослабление перекисного окисления, усиление эндотелиального синтеза оксида азота с положительным воздействием на микроциркуляцию, уменьшение воспалительной реакции за счет модуляции цитокинового ответа, снижение концентрации СРБ [25, 41, 48, 64, 66]. Также статины демонстрируют антиагрегационный и фибринолитический эффекты [17, 42]. На фоне их применения отмечена стимуляция нейро- и ангиогенеза, коллатерализация мозгового кровообращения, увеличение мозгового кровотока и уменьшение размеров инфаркта мозга [15, 25, 67].

Необходимость и возможность применения статинов в острой фазе ишемического инсульта изучалась в многочисленных испытаниях. Основные цели исследований касались целесообразности продолжения ранее проводившейся терапии статинами или ее ранней первичной инициации, оптимальных дозировок статинов, их влияния на восстановление нарушенных неврологических функций, летальность, частоту рецидивов. Так, в рамках одного из регистров было показано, что длительное использование статинов до инсульта ассоциируется с лучшим неврологическим восстановлением, уменьшением госпитальной летальности и большей функциональной независимостью на момент выписки из стационара [16]. В другом обсервационном исследовании продемонстрировано, что не только предшествующий прием статинов, но и непрерывное продолженное лечение ими после ишемического инсульта сопровождается лучшим функциональным исходом и неврологическим восстановлением [30]. Наибольшая польза при этом отмечалась на фоне высоких дозировок статинов (симвастатин более 60 мг в день) и ранней инициации (в пределах 48 часов от развития инсульта) терапии статинами. Более того, даже небольшой перерыв прежде проводившегося лечения ассоциировался с повышенной госпитальной летальностью [30].

Изучаемому вопросу были посвящены также и метаанализы различных обсервационных клинических исследований. В одном из них была обнаружена не только позитивная связь между предшествующим приемом статинов и благоприятным функциональным исходом, но и показано, что в условиях продолжающегося приема статинов наилучшее восстановление отмечалось в группе больных с лакунарным инфарктом [20]. Результаты последнего обширного метаанализа в очередной раз подтвердили, что прием статинов в дебюте ишемического инсульта ассоциируется с благоприятным функциональным исходом [26]. Однако авторы справедливо указывают, что большинство результатов, включая метаанализы, были основаны на данных обсервационных исследований. Специально спланированные рандомизированные плацебо контролируемые исследования роли статинов в острой фазе ишемического инсульта крайне малочисленны и ограничены по поставленным задачам. В единственном метаанализе восьми рандомизированных контролируемых испытаний, включившем в общей сложности 625 больных с ишемическим инсультом либо транзиторной ишемической атакой (ТИА), показаны сопоставимые риски госпитальной летальности в группах больных, получавших статины либо плацебо [58]. Лечение было начато в первые две недели от момента развития неврологической симптоматики. При этом помимо общей смертности, обусловленной мозговым поражением, кровотечениями, инфекционными осложнениями, негативными лекарственными эффектами, другие конечные точки проанализированы не были. К сожалению, относительно позднее начало терапии статинами и недооценка всех возможных потенциальных позитивных моментов, связанных с их приемом, не позволяют сделать определенных практических выводов. Вероятно, субанализ, выполненный в рамках проспективного рандомизированного исследования SPARCL, остается единственным, где отражена разносторонняя польза от предшествующего и продолженного приема статинов при остром инсульте [32]. Так, по сравнению с плацебо в группе лечения аторвастатином среди больных, перенесших в ходе наблюдения повторный ишемический инсульт, обнаружена меньшая частота фатальных и инвалидизирующих инсультов и большее число независимых в функциональном отношении пациентов.

Накопленная к настоящему времени информация о позитивных результатах и отсутствии негативных эффектов применения статинов при остром инсульте вселяет надежды на их дальнейшее широкое применение в качестве одного из способов нейропротекции. Несмотря на то, что доказательный уровень их использования при остром ишемическом инсульте не достаточно высок, впервые в последних рекомендациях по ведению больных с острым ишемическим инсультом отмечено, что пациентам, постоянно принимающим статины до развития ишемического инсульта, целесообразно продолжить данное лечение (Класс IIa; уровень доказательств B) [35]. В настоящий момент продолжаются международные рандомизированные плацебо контролируемые исследования NeuSTART II, EUREKA и STARS07, цель которых уточнить самостоятельную роль статинов в улучшении функционального

исхода, предотвращении ранних рецидивов инсульта, уменьшения летальности и их влияние на эффективность и безопасность тромболитической терапии [цит. по 26].

Вторичная профилактика ишемического инсульта

Вопрос о целесообразности и эффективности использования статинов в целях профилактики повторных нарушений мозгового кровообращения также длительное время оставался предметом дискуссий, т.к. гиперхолестеринемия не является облигатным фактором риска повторного инсульта, патогенез которого разнообразен и не всегда обусловлен атеросклерозом. Гипотетически уменьшения риска рецидива при лечении гиполипидемическими препаратами можно было бы ожидать в первую очередь при инсульте, ассоциированном с атеротромботическими осложнениями.

Впервые изучение эффективности статинов в отношении предупреждения инсульта у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) в анамнезе было выполнено в исследовании HPS [60]. Необходимо отметить, что ранее, в конце 90-х гг. XX в., наряду с отсутствием уверенности в пользе назначения статинов при ЦВЗ существовало мнение о возможной опасности такого лечения и, прежде всего, в связи с увеличением риска внутричерепных кровоизлияний вследствие снижения ХС. Поэтому для того времени планирование подобного исследования было серьезным испытанием, посвященным не только эффективности, но и безопасности терапии. Отдельно были проанализированы 3280 больных с ТИА или инсультом в анамнезе, из которых у 1821 пациента не было анамнестических указаний на наличие ИБС. При лечении этих больных в течение 5 лет было достигнуто достоверное снижение риска инфаркта ИМ, но при этом не выявлено снижения частоты развития повторного инсульта, который зарегистрирован у 10,4% больных в группе симвастатина и у 10,5% – в группе плацебо [60]. Однако следует отметить, что в это исследование были включены пациенты, перенесшие инсульт 4,3 года назад. В этот период риск повторного инсульта становится менее существенным, тогда как риск острых коронарных осложнений, напротив, увеличивается. Поэтому возможно, что данная группа больных не могла существенно отреагировать снижением частоты повторного инсульта в ответ на редукцию ХС ЛПНП. Более того, как выше отмечалось, ишемический инсульт представляет собой гетерогенное заболевание, причиной которого не всегда выступают атеросклеротические поражения. Так, причиной кардиоэмболического инсульта, доля которого среди всех случаев инсульта составляет до 30%, являются кардиогенные тромбоэмболические осложнения, не связанные с атеросклерозом. Поэтому включение таких больных в исследование, посвященное оценке эффективности терапии статинами, не имеет под собой адекватной аргументации. Вероятно, это послужило ориентиром для планирования будущих исследований, результаты которых будут рассмотрены ниже. Вместе с тем, с учетом несомненной пользы статинов в отношении снижения риска всех сердечно-сосудистых осложнений в постинсультном периоде, симвастатин в 2003 г. был рекомендован в США больным, перенесшим ишемический инсульт или ТИА [46].

Несмотря на многочисленные положительные эффекты от лечения статинами пациентов с коронарной патологией, атеросклерозом сонных артерий и высоким риском цереброваскулярных осложнений, до недавнего времени клиницисты не располагали убедительными доказательствами необходимости назначения статинов больным, перенесшим ишемический инсульт и не имеющим коронарной патологии. Еще недавно при ишемическом инсульте назначение статинов рекомендовалось лишь отобранным пациентам с повышенным уровнем ХС, сопутствующей ИБС и другими клиническими проявлениями атеросклероза с целью уменьшить риск не столько повторных цереброваскулярных событий, но в основном всех сосудистых осложнений [54]. Вопрос, является ли ишемический инсульт самостоятельным показанием к назначению статинов, оставался без ответа вплоть до 2006 г., когда были обнародованы результаты исследования SPARCL [62].

В первом плацебо контролируемом исследовании SPARCL в качестве основной цели было выдвинуто изучение риска повторного инсульта на фоне лечения статинами и агрессивного снижения уровня ХС. В течение 4,9 лет под наблюдением находились 4730 пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА и не страдавших ИБС. Пациенты с геморрагическим инсультом в анамнезе могли быть включены в исследование, если, по мнению исследователя, у них имел место риск развития ишемического инсульта или ИБС. Критерием исключения являлось наличие фибрилляции предсердий, механических протезов клапанов сердца, ИБС или субарахноидального кровоизлияния [62]. Помимо антитромботической, антигипертензивной терапии больные получали аторвастатин (в дозе 80 мг в сутки) либо плацебо. При включении в исследование уровень ХС ЛПНП участников варьировал от 73 до 129 мг/дл. К концу периода наблюдения уровень ХС ЛПНП снизился на 38% в группе статина и на 7% – в группе плацебо. В результате, в группе активного лечения статистически значимо (на 16%) снизилась частота первичной конечной точки – повторного инсульта. Кроме того, в группе аторвастатина была достоверно ниже частота ишемического, фатального и нефатального инсультов. На фоне приема аторвастатина также на 26% снизилась частота вторичных конечных точек – ТИА и коронарных событий [12].

Вместе с тем в группе аторвастатина отмечено увеличение риска геморрагического инсульта (в 1,66 раза по сравнению с плацебо). Это увеличение риска наблюдалось преимущественно у больных старшего возраста, ранее перенесших геморрагический инсульт, страдавших АГ. Важно подчеркнуть, что риск геморрагических осложнений не зависел ни от исходного уровня общего ХС и ХС ЛПНП, ни от достигнутых в процессе лечения их значений. Единичные случаи рабдомиолиза регистрировались со сходной частотой в группе активного лечения и плацебо. Повышение печеночных трансаминаз наблюдалось у 2,2% больных, получавших аторвастатин.

Представляет интерес дополнительный анализ частоты наступления неблагоприятных событий в зависимости от степени снижения концентрации ЛПНП. Пациенты были классифицированы в одну из трех групп: «без изменения или увеличение ЛПНП», «снижение < 50%» и «снижение ≥ 50%». Снижение ОР фатального и нефатального инсультов в группе пациентов со снижением ЛПНП ≥ 50% составило 31% и было приблизительно в 2 раза больше по сравнению с 16% снижением риска во всей группе наблюдаемых [12]. При этом не отмечено увеличения риска геморрагического инсульта. После введения поправок с учетом возраста, пола, систолического артериального давления, курения, СД, использования антигипертензивных и

антитромбоцитарных препаратов результаты не изменились. Наряду с данными метаанализа, выполненного ранее [13, 18], это наблюдение поддерживает гипотезу об уменьшении концентрации ЛПНП как терапевтической цели при использовании статинов для снижения риска развития повторного ишемического инсульта. Однако существует мнение, что достигнутые положительные результаты могут быть связаны и с другими эффектами статинов, отличными от снижения концентрации ЛПНП, в частности, внимание уделяется противовоспалительным свойствам статинов [14, 28].

Не менее важным результатом исследования SPARCL стало значимое снижение риска основных коронарных событий (сердечная смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца, потребовавшая реанимационных мероприятий) на 35% в группе активного лечения. Напомним, что в наблюдение включались больные, не имевшие клинических проявлений ИБС. Данные результаты убедительно свидетельствуют о мультифокальности атеросклероза и широкой распространенности асимптомной коронарной патологии среди лиц, перенесших инсульт. В повседневной практике это обстоятельство необходимо учитывать, и даже наличие только факторов риска ИБС у больных с ЦВЗ должно рассматриваться как показание к долгосрочному лечению статинами.

Данные, полученные в исследовании SPARCL, позволяют рассматривать ишемический инсульт как самостоятельное показание к назначению статинов с целью профилактики повторного ишемического инсульта [31]. Исходя из этого, терапию статинами необходимо рекомендовать подавляющему большинству больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА. Следует учесть еще и то, что у многих пациентов данной категории имеется коронарная патология, СД, визуализируются признаки атеросклероза, а 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE превышает 5%, что является самостоятельным показанием к назначению гиполипидемической терапии. Более того, повышенный уровень ХС не должен считаться обязательным параметром для назначения гиполипидемической терапии. Можно предположить, что, помимо снижения уровня ХС, польза от терапии статинами определяется множественностью их действия: улучшением эндотелиальной функции, умеренным антигипертензивным и антиагрегантным эффектами. В отличие от коронарной болезни сердца при ишемическом инсульте целевые уровни липидов крови еще не определены, но на основании рекомендаций по вторичной профилактике ИБС и результатов исследования SPARCL целесообразно достижение следующих значений липидов крови: общий ХС < 4,0 ммоль/л, ХС ЛПНП – < 2,5 (и даже < 2,0) ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности > 1,0 ммоль/л (для мужчин) и 1,2 ммоль/л (для женщин), триглицериды < 1,7 ммоль/л [9].

Таким образом, статинам по праву принадлежит ведущая роль в современной стратегии первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта. Широкое использование статинов позволяет оградить большое число лиц от первого инсульта и повторных цереброваскулярных катастроф. Основным лабораторным критерием эффективности статинов является снижение ХС и ХС ЛПНП. Тем не менее, даже при нормальных исходных значениях показателей липидного обмена, но высоком риске сосудистых осложнений, следует рекомендовать назначение статинов. Необходимо отметить, что не только гипохолестериновое действие, но и множественные плейотропные эффекты играют решающую роль в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений. Это редкое свойство, присущее немногим лекарственным препаратам, возможно, в будущем позволит доказать необходимость применения статинов как обязательного компонента лечения при остром ишемическом инсульте. Однако уже сегодня без препаратов этого класса лечение больных с ЦВЗ не может быть признано полностью адекватным.

Список литературы

1. *Аронов Д.М., Бубнова М.Г.* Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения (фокус на аторвастатин). Часть I. Кардиосоматика 2012; 3: 55–63.

2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Клинические рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8 (6). Приложение 3.

3. *Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П.* Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений: роль статинов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2009; 4: 80–84.

4. Нейропротекция: модели, механизмы, терапия. Под ред. М. Бара; пер. с англ. под ред. В.П. Зыкова, П.Р. Камчатнова. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2011: 429.

5. Очерки ангионеврологии. Под ред. З.А. Суслиной. М.: Издательство «Атмосфера», 2005: 368.

6. *Пирадов М.А.* Интенсивная терапия инсульта: взгляд на проблему. Анн. клин. и эксперимент. неврол. 2007; 1: 17–22.

7. *Сусеков А.В., Блохин А.Б., Лугинова З.Г. и др.* Статины в профилактике ишемического инсульта. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013; 9: 409–416.

8. *Суслина З.А.* Сосудистая патология головного мозга: итоги и перспективы. Анн. клин. и эксперимент. неврол. 2007; 1: 10–16.

9. *Фонякин А.В., Гераскина Л.А.,* 2012 Профилактика ишемического инсульта. Практические рекомендации. Под ред. З.А. Суслиной. М.: Спецкнига, 2012: 40.

10. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК, 2011.Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2011; 7 (5), приложение: 2–72.

11. *Adams R.J., Chimowitz M.I., Alpert J.S. et al.* Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2003; 34: 2310–2322.

12. *Amarenco P., Goldstein L.B., Szarek M. et al.* Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. Stroke 2007; 38: 3198–3204.

13. *Amarenco P., Labreuche J., Lavallee P., Touboul P.-J.* Statin in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and metaanalysis. Stroke 2004; 35: 2902–2909.

14. *Amarenco P., Moscowitz M.A.* The dynamics of statins. From event prevention to neuroprotection. Stroke 2006; 37: 294–296.

15. *Amaud C., Vellard N.R., Mach F. et al.* Cholesterol-independed effects of statins in inflamation, immunomodulation and atherosclerosis. Curr drug targets cardiovasc haematol disord, 2005; 5: 127–134.

16. *Arboix A., Garcia-Eroles L., Oliveres M. et al.* Pretreatment with statins improves early outcome in patients with first-ever ischaemic stroke: a pleiotropic effect of statins or a beneficial effect of hypercholesterolemia? BMS Neurology 2010; 10: 47–54.

17. *Asahi M., Huang Z., Thomas S. et al.* Protective effects of statins involving both tNOS and tPA in focal cerebral ischemia. J CerebBlood Flow Metab. 2005; 25: 722-729.

18. *Baigent C., Keech A., Kearney P.M. et al.* Cholesterol treatment trialists` (CTT) collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective metaanalysis of data from 90 056 participants in 14 randomized trials of statins. Lancet 2005; 366: 1267–1278.

19. *Benfante R., Yano K., Hwang L.J. et al.* Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men: implications of shared risk. Stroke 1994; 25: 814–820.

20. *Biffi A., Devan W.J., Anderson Ch. D. et al.* Statin treatment and functional outcome after ischemic stroke. Stroke 2011; 42: 1314–1319.

21. *Briel M., Studer M., Glass T.R. et al.* Effects of statins on stroke prevention in patients with and without coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med. 2004; 117: 596–606.

22. *Brugts J.J., Yetgin T., Hoeks S. et al.* The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomized controlled trial. BMJ 2009; 338: 2376.

23. *Bucher N.C., Griffith L.E., Guyatt G.H.* Effect of HMGcoA reductase inhibitors on stroke: a meta-analysis of randomized, controlled studies. Ann Intern Med. 1998; 128: 89–95.

24. *Cannon C., Braunwald E., McCabe C.H. et al.* Intensive versus Moderate Lipid-lowering with statins after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2004; 350: 1495–1504.

25. *Chen J., Zhang Z.G., Li Y. et al.* Statins induce angiogenesis, neurogenesis, and synaptogenesis after stroke. Ann Neurol. 2003; 53: 743–751.

26. *Chroinin D.N., Asplund K., Asberg S. et al.* Statin therapy and outcome after ischemic stroke. Systematic review and meta-analysis of observation studies and randomized trials. Stroke 2013; 44: 448–456.

27. *Collins R., Armitage J., Parish S. et al.* for the Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. Lancet 2004; 363: 757–767.

28. *Delanty N., Vaughan C.J.* Vascular effects of statins in stroke. Stroke 1997; 28: 2315–2320.

29. *Downs J.R., Clearfield M., Weis S. et al.* Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. Air force texas coronary atherosclerosis prevention study. JAMA 1998; 279: 1615–1622.

30. *Flint A.C., Kamel H., Navi B.B. et al.* Statin use during ischemic stroke hospitalization is strongly associated with improved poststroke survival. Stroke 2012; 43: 147–154.

31. *Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al.* Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011; 42: 227–276.

32. *Goldstein L.B., Amarenco P., Zivin J. et al.* Statin treatment and stroke outcome in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) trial. Stroke 2009; 40: 3526–3531.

33. *Goldstein L.B., Bushnell Ch.D., Adams R.J. et al.* Guidelines for the primary prevention of stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011; 42: 517–584.

34. *Goldstein L.D., Adams R., Alberts M.J. et al.* Primary prevention of ischemic stroke. Stroke 2006; 37: 1583–1633.

35. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke from the american heart association. American Stroke Association. Stroke 2013; 44: 870–947.

36. *Hjermann I., Velve Byre K., Holme I., Leren P.* Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomized trial in healthy men. Lancet 1981; 2 (8259): 1303–1310.

37. *Iso H., Jacobs D.R. Jr., Wentworth D. et al.* Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350.977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. N Engl J Med. 1989; 320: 904–910.

38. *Kagan A., Popper J.S., Rhoads G.G.* Factors related to stroke incidence in Hawaii Japanese men: the Honolulu Heart Study. Stroke 1980; 11: 14–21.

39. *Kargman D.E., Tuck C., Berglund L.F. et al.* Elevated high density lipoprotein levels are more important in atherosclerotic ischemic stroke subtypes: the Northen Manhattan Stroke Study. Ann Neurol. 1998; 44: 442–443.

40. *Kaste M.* Statins in threatened stroke. Stroke 2003; 34: 351–353.

41. *Kawashima S., Yamashita T., Miwa Y. et al.* HMG-CoA reductase inhibitor has protective effects against stroke events in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Stroke 2003; 34: 157–163.

42. *Laufs U., Gertz K., Huang P. et al.* Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. Stroke 2000; 31: 2442–2449.

43. *Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R.* Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischemic heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis. Br Med J. 2003; 16: 624–629.

44. *Leppala J.M., Virtamo J., Fogelholm R. et al.* Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. Stroke 1999; 30: 2535–2540.

45. *Muir K.W., Lees K.R., Ford I., Davis S.* Magnesium for acute stroke (intravenous magnesium efficacy in stroke trial): Randomized controlled trial. Lancet 2004; 363: 439–445.

46. *Mullard A.J., Reeves M.J., Jacobs B.S. et al.* Lipid testing and lipid-lowering therapy in hospitalized ischemic stroke and transient ischemic attack patients: results from a statewide stroke registry. Stroke 2006; 37: 44–49.

47. *Oliver M.E.* Cholesterol, coronaries, clofibrate and death. N Engl J Med. 1978; 229: 1360–1362.

48. *Ovbiagele B., Saver J.L., Starkman S. et al.* Statin enhancement of collateralization in acute stroke. Neurology 2007; 68: 2129–2131.

49. *Plehn J.F., Davis B.R., Sacks F.M.* Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: The Colesterol and Recurrent Events (CARE) Study. Circulation 1999; 99: 216–223.

50. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke: 13 000 strokes in 450 000 people in 45 prospective cohorts. Lancet 1995; 346: 1647–1653.

51. *Qizilbash N., Jones L., Warlow C. et al.* Fibrinogen and lipid concentrations as risk factors for transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. BMJ 1991; 303: 605–609.

52. *Qizilbash N., Lewington S., Duffy S. et al.* Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke: 13 000 stroke in 450 000 people in 45 prospective cohorts: Prospective Studies Collaboration. Lancet 1995; 346: 1647–1653.

53. *Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008; 359: 2195–2207.

54. *Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al.* Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. Stroke 2006; 37: 577–617.

55. Scandinavian Simvastatin Survival Study Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S). Lancet 1994; 344: 1383–1389.

56. *Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I. et al.* Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterinemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med. 1995; 333: 1301–1307.

57. *Shuaib A., Lees K.R., Lyden P. et al.* NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2007; 357: 562–571.

58. *Squizzato A., Romualdi E., Dentali F., Ageno W.* Statins for acute ischemic stroke. Stroke 2012; 43: e18–e19.

59. *Taylor F., Huffman M.D., Bacedo A.F. et al.* Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cocharane Database Syst Rev 2013; 1: CD004816.

60. The Heart Protection Study Coollaborative Group. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 7–22.

61. The LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med. 1998; 339: 1310–1349.

62. The SPARCL Investigators. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2006; 355: 549–559.

63. *Tonelli M., Lloyd A., Clement F. et al.* Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. CMAJ 2011; 183: 1189–202.

64. *Wang C.Y., Liu P.Y., Liao J.K.* Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. Trends Mol. Med. 2008; 14: 37–44.

65. *Wang Q., Yan J., Chen X. et al.* Statins: multiple neuroprotective mechanisms in neurodegerative diseases. Exp Neurol. 2011; 230: 27–34.

66. *Wood W.G., Eckert G.P., Igbavboa U., Muller W.E.* Statins and neuroprotection. A prescription to move the field forward. Ann of the New York Acad of Sciences 2010; 1199: 69–76.

67. *Zhang X., Patel A., Horibe H. et al.* Cholesterol, coronary heart disease and stroke in the Asia Pacific region. Int J Epidemiol. 2003; 32: 563–572.

Statins and ischemic stroke prevention and treatment

A.V. Fonyakin, L.A. Geraskina

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Keywords: ischemic stroke, statins, prophylaxis, treatment.

In the article on the basis of the literature and results of numerous randomized placebo controlled trials current strategies of statins usage in primary and second prevention are presented. Particular attention is devoted to efficacy and perspectives of statins in acute stroke management. Summary recommendations on the statins usage in stroke prevention and medication have been stated.

Контактный адрес: Фонякин Андрей Викторович– докт. мед. наук, вед. научн. сотр. II неврологического отделения ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-20-39;

Гераскина Л.А. – вед. науч. сотр. II неврологического отделения ФГБУ «НЦН» РАМН.

Том 8. № 1 2014
www.annaly-nevrologii.ru

Клинические проявления диссекции внутренней сонной артерии

Л.А. Калашникова, Л.А. Добрынина

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Диссекция представляет собой проникновение крови из просвета артерии в ее стенку (через разрыв интимы). Чаще всего она развивается во внутренней сонной артерии (ВСА). Кровь, скапливающаяся в стенке (интрамуральная гематома) может: 1) сдавливать просвет ВСА, приводя тем самым к ишемии головного мозга; 2) повреждать периартериальное нервное сплетение, вызывая головную/шейную боль и синдром Горнера; 3) сдавливать устья артерий, отходящих от ВСА и кровоснабжающих черепные нервы, результатом чего служит их ишемия. В настоящей работе представлены истории болезни 3 из 88 наблюдавшихся нами больных с диссекцией ВСА, имевших различные клинические проявления. Обсуждаются вопросы диагностики, дифференциального диагноза и лечения.

Ключевые слова: диссекция, внутренняя сонная артерия, ишемический инсульт, поражение подъязычного и языкоглоточного нервов, изолированная головная боль.

В последние годы благодаря широкому внедрению в клиническую практику нейровизуализации, в первую очередь магнитно-резонансной томографии (МРТ), диссекция церебральных артерий все чаще распознается как причина ишемического инсульта, особенно в молодом возрасте [3, 9, 16]. Однако для широкого круга отечественных неврологов патология остается малоизвестной, что обусловлено новизной проблемы и ее недостаточной освещенностью в отечественной литературе. Следствием этого являются трудности диагностики, выбора алгоритма обследования, построения лечебной тактики и определение прогноза заболевания.

Диссекция чаще всего развивается в магистральных артериях головы, причем внутренняя сонная артерия (ВСА) вовлекается несколько чаще, чем позвоночная артерия (ПА), хотя в последние годы диссекция ПА стала диагностироваться все чаще и чаще [3, 9, 11, 14, 16].

Диссекция ВСА представляет собой проникновение крови из просвета артерии в ее стенку через разрыв интимы с формированием в стенке гематомы (интрамуральной – ИМГ) или ложного просвета. Скопление крови в стенке, особенно под интимой, приводит к стенозу или окклюзии просвета артерии, что служит одной из причин нарушения мозгового кровообращения (НМК). Распространение крови в сторону наружной оболочки (адвентиции) ведет к образованию псевдоаневризмы или истинной расслаивающей аневризмы, в которой могут образовываться тромбы - потенциальный источник артерио-артериальной эмболии и НМК [3]. Основной причиной диссекции служит дисплазия артериальной стенки [1], провоцирующим фактором – травма головы, как правило, легкая, движения в шейном отделе позвоночника, неудобное статичное положение головы с ее наклоном, поворотом или запрокидыванием, физическая нагрузка с напряжением мышц шеи, банальная инфекция, прием контрацептивов женщинами [3, 9, 14–16]. Клинически диссекция ВСА чаще всего проявляется нарушением мозгового кровообращения (ишемический инсульт, ПНМК), реже встречаются изолированная головная/шейная боль, симптом Горнера, изолированное ишемическое поражение черепных нервов; пульсирующий шум в ухе, обусловленный анатомической близостью расслоенной ВСА к барабанной перепонке [3, 7, 8, 16]. В верификации диссекции ВСА ведущее значение имеет МРТ в режиме Т1 с подавлением сигнала от жировой ткани (режим T1f-s), который позволяет обнаружить ИМГ, а также МРТ в режиме ангиографии, которая выявляет патогномоничные для диссекции признаки – пролонгированный неравномерный или равномерный стеноз, симптом пламени свечи при окклюзии ВСА. Типичной чертой стеноза ВСА, обусловленного диссекцией, является его полный или частичны регресс на протяжении 3 месяцев; в отличие от этого реканализация окклюзии происходит только в половине случаев.

В настоящей работе мы приводим краткие выписки из историй троих наших пациентов с разными клиническими проявлениями диссекции ВСА.

Нарушение мозгового кровообращения – наиболее частое проявление диссекции ВСА, которое, по нашим данным встречается в 89% случаев (82% – ишемический инсульт, ИИ, 6% – преходящее нарушение мозгового кровообращения – ПНМК). НМК, обусловленные диссекцией ВСА, обычно развиваются у молодых лиц, считавших себя ранее здоровыми. У 75% больных с НМК имеется указание на наличие вышеперечисленных провоцирующих факторов. Характерной чертой НМК является наличие головной боли, которая обычно располагается на стороне диссекции и предшествует симптомам ишемии головного мозга на несколько часов или 3–4 недели. Ее основной причиной служит раздражение болевых рецепторов стенки ВСА развивающейся в ней ИМГ. Прогноз для жизни благоприятный, почти в половине случаев наблюдается хорошее или полное восстановления нарушенных функций.

Наблюдение 1. Больной В., 38 лет, находился в НЦН РАМН в январе–феврале 2009 г. *Диагноз:* диссекция экстра- и интракраниального отделов левой ВСА. Ишемическое нарушение мозгового кровообращения в бассейне левой средней мозговой артерии. *Анамнез заболевания:* в январе

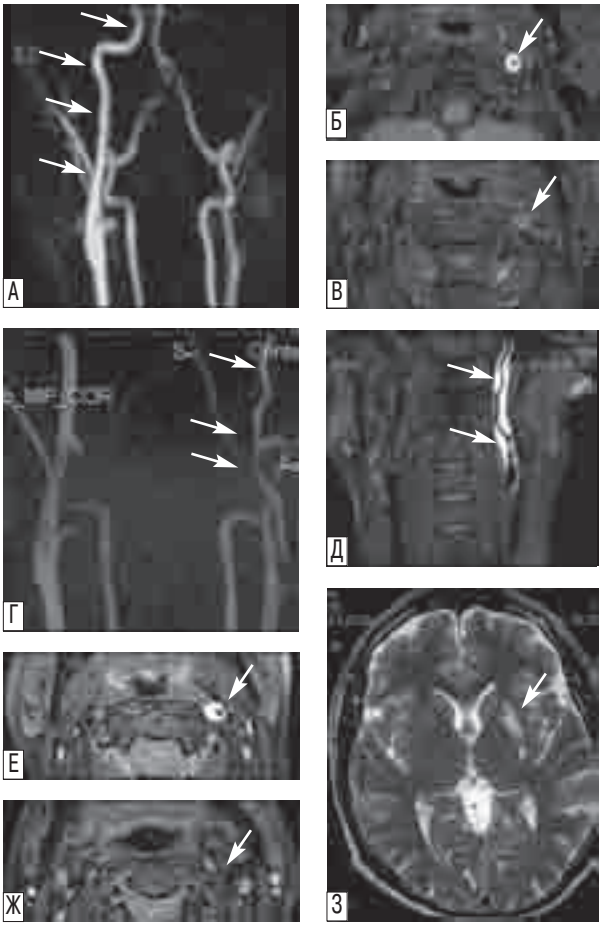


рис. 1: Магнитно-резонансная ангиография (МРА) и МРТ больного В., 38 лет, с диссекцией экстра-интракраниального отделов левой ВСА.

А – МРА, 1 день инсульта. Отсутствует сигнал от кровотока по левой ВСА, правая ВСА хорошо визуализируется (стрелки); Б, В – МРТ, режим Т1 f-s, аксиальная проекция, 4 день инсульта. На интракраниальном уровне (Б) ИМГ имеет гиперинтенсивный сигнал и в виде кольца охватывает значительно суженый просвет левой ВСА (стрелка). На экстракраниальном уровне (В) ИМГ имеет изоденсивный сигнал (стрелка); Г – МРА, 18 день инсульта. Появился сигнал от кровотока по левой ВСА, артерия сужена, извита (стрелки); Д, Е – МРТ, Т1f-s, 18 день инсульта: в коронарной проекции (Д) ИМГ имеет гиперинтенсивный сигнал и в виде муфты охватывает суженный просвет ВСА (стрелки), в аксиальной проекции (Е) ИМГ имеет форму полулуния с гиперинтенсивным сигналом, остаточный просвет ВСА сужен и эксцентрично расположен (стрелка); Ж – МРТ, Т1f-s, 3 месяца после развития инсульта: ИМГ в стенке ВСА не визуализируется; З – небольшой инфаркт в лентикулярном ядре слева (стрелка).

2009 г. находился на горнолыжном курорте в Швейцарии; катаясь на лыжах, несколько раз падал, отмечались незначительные ушибы головы. 10.01.09 после ношения тяжелого рюкзака, сопровождавшегося напряжением мышц шеи, появилась тупая боль по задней поверхности шеи и в затылке. Вечером 11.01.09 с интервалом в 40 минут развились 2 кратковременных ПНМК, проявившихся легким правосторонним гемипарезом, перекосом лица и речевыми нарушениями. Через 3–4 часа, вновь развились стойкие речевые нарушения, слабость в правых конечностях. Боль в шее и затылке регрессировала. Был госпитализирован в госпиталь города Берна. *В неврологическом статусе*: сонлив, умеренная моторная афазия, центральный парез лицевого нерва справа, умеренный парез правой руки и легкий парез правой ноги. Сухожильные рефлексы справа оживлены, рефлекс Бабинского справа. МРТ головного мозга, проведенная при поступлении, выявила острый инфаркт в базальных ганглиях и небольшие очаги ишемии в островке и постцентральной извилине слева. МРА обнаружила отсутствие сигнала от кровотока по экстра-интракраниальному отделам левой ВСА (рис. 1А). Заполнение левой СМА происходило через переднюю и задние соединительные артерии из противоположной ВСА и гомолатеральной ПА. Патологических изменений в противоположной ВСА и обеих ПА найдено не было. МРТ в режиме Т1f-s (15.01.09, 4 день заболевания) обнаружила ИМГ в стенке левой ВСА, которая в виде кольца охватывала значительно суженный просвет артерии. На интракраниальном уровне сигнал от ИМГ был ярче, чем экстракраниально, указывая на ее большую давность и, следовательно, на постепенное распространение ИМГ с интракраниального на экстракраниальный уровень ВСА (рис. 1 Б, В).

Проводилось лечение антикоагулянтами прямого, а затем непрямого действия. Через 5 дней очаговая неврологическая симптоматика полностью регрессировала. 28.01.2009 больной был переведен в НЦН РАМН. При осмотре выявлялась легкая анизорефлексия. Повторная МРА, проведенная 30.01.09 (18 день инсульта), обнаружила появление сигнала от кровотока по левой ВСА, однако ее просвет был сужен на всем протяжении. При МРТ в режиме Т1f-s выявлен гиперинтенсивный сигнал от ИМГ, которая в аксиальной проекции имела форму полулуния, во фронтальной – форму муфты, неравномерно охватывающей просвет ВСА и сужающей его (рис. 1 Г, Д, Е). На МРТ головного мозга хорошо визуализировался инфаркт в лентикулярном ядре слева (рис. 1 З). Результаты следующих лабораторных и инструментальных исследований были в пределах нормы: общий, биохимический анализы крови, коагулограмма, агрегация тромбоцитов, антитела к кардиолипину, ЭКГ, Эхо-КГ. Продолжалась терапия непрямыми антикоагулянтами до полного регресса ИМГ, нобеном, актовегином, глиатилином. 11.02.2009 больной был выписан, при неврологическом осмотре очаговой симптоматики в статусе не определялось, жалоб не было. Вернулся к работе. При МРТ и МРА, выполненных через 3 месяца от начала заболевания, ИМГ в стенке ВСА обнаружена не была (рис. 1 Ж), артерия была проходима, хотя извита и сужена. Антикоагулянты отменены. В течение последующих почти 5 лет наблюдения рецидивов диссекции не было.

Таким образом, у молодого практически здорового мужчины, не имеющего факторов риска сосудистых заболеваний, развился ишемический инсульт. Наличие предшествующих ушибов головы, появление за сутки до инсульта левосторонней шейно-затылочной боли клинически указывали на возможную диссекцию левой ВСА, наличие которой было подтверждено нейровизуализационным исследованием: МРТ в режиме Т1f-s выявила ИМГ, которая в течение 3 месяцев постепенно регрессировала, что привело к восстановлению проходимости по левой ВСА. Различная интенсивность сигнала от ИМГ (гиперинтенсивный на интра- и изоинтенсивный на экстракраниальном уровнях на 4 день инсульта) свидетельствовали о том, что диссекция развивалась постепенно, на протяжении нескольких дней, начиная с интракраниального отдела ВСА. В основе полного регресса очаговых неврологических симптомов

лежали небольшие размеры инфаркта мозга и его преимущественная локализация в лентикулярном ядре. Небольшие размеры очага были связаны с постепенным развитием диссекции, обеспечившим включение коллатерального кровообращения из противоположной ВСА и гомолатеральной ПА в бассейн окклюзированной левой ВСА.

Изолированная головная/шейная боль, по нашим данным, наблюдается у 9% больных с диссекцией ВСА, по данным зарубежных исследователей – у 2,2–4,5% больных [1, 5, 6]. Боль, как правило, располагается на стороне диссекции и также, как и при диссекции ВСА, приводящей к НМК, обусловлена раздражением болевых рецепторов сосудистой стенки под влиянием формирующейся в ней ИМГ. Диссекция в этих случаях обычно происходит в экстракраниальном отделе ВСА и вызывает стеноз, а не окклюзию ВСА, поскольку ИМГ распространяется как в сторону интимы, так и адвентиции. Распространение ИМГ в сторону адвентиции, приводящее к воздействию на периартериальное симпатическое сплетение, обеспечивающее иннервацию мышц зрачка и верхнего века, объясняет тот факт, что при диссекции ВСА с изолированным болевым синдромом чаще наблюдается синдром Горнера, чем при диссекции ВСА, проявившейся НМК (по нашим данным в 70% и 28% соответственно).

Наблюдение 2. Больной С., 52 лет, находился на лечении в 3 неврологическом отделении 16.09.13 по 27.09.13 г. *Диагноз:* диссекция левой внутренней сонной артерии на прекраниальном уровне. Левосторонний цефалоцервикальный болевой синдром. Синдром Горнера слева. *Жалобы при поступлении:* на постоянную давящую головную боль в левой половине головы, лица, верхней и нижней челюстях, боль по передне-боковой поверхности шеи слева. *Анамнез заболевания:* до настоящего заболевания считал себя практически здоровым. 11.09.2013 появились симптомы острого респираторного заболевания (насморк, кашель, тяжесть в голове при нормальной температуре). Лечился домашними средствами, принимал алкоголь. 14.09 состояние улучшилось. 15.09 во время игры в теннис, сопровождавшейся резкими движениями головы, внезапно возникла давящая боль в теменной и затылочной областях слева, которая вскоре распространилась на левую заглазничную область и стала нарастать по интенсивности; обратил внимание на сужение левой глазной щели и небольшое покраснение левого глаза. Прием спазмалгона и но-шпы уменьшал боль лишь на короткое время. В связи с упорным характером боли и присоединением боли в лице, верхней и нижней челюстях, а также по переднебоковой поверхностишеи слева, 16.09.13 обратился в НЦН РАМН. При осмотре выявлен синдром Горнера, другой очаговой неврологической симптоматики не было. При МРТ головного мозга патологии не найдено. При МРТ сосудов головного мозга (16.09.13, 2 день заболевания) в режиме ангиографии и T1 f-sb стенке левой ВСА на уровне С1, С2, С3-позвонков выявлена полулунная зона слабо повышенной интенсивности МР-сигнала с четкими ровными контурами, протяженностью около 3,4 см, наружный диаметр артерии на этом уровне был расширен, просвет сужен. МР-сигнал от кровотока по ВСА снижен. Изменений в других артериях не найдено. Заподозрена диссекция левой ВСА. Госпитализирован в НЦН РАМН. 26.09.13 (12 день заболевания) проведена повторная МРТ головного мозга в режимах 3DTOF ангиографии и T1f-s. В стенке левой ВСА на уровне С1-С3 позвонков выявлена ИМГ с повышенной интенсивностью МР-сигнала, расширение наружного диаметра артерии, сужение ее просвета и снижение сигнала от кровотока по ВСА (рис. 2). Результаты рутинных лабораторных и инструментальных исследований были в пределах нормы. Проводилось лечение фрагмином с последующим переходом на тромб-АСС, актовегином, цитофлавином. Рекомендовано ношение шейного ортеза с целью ограничения движений в шее и предотвращения нарастания ИМГ. Головная и шейная боль регрессировала через несколько дней, синдром Горнера уменьшился. Выписан 27.09.13 в удовлетворительном состоянии с рекомендацией проведения контрольной МРТ в середине декабря 2013 г.

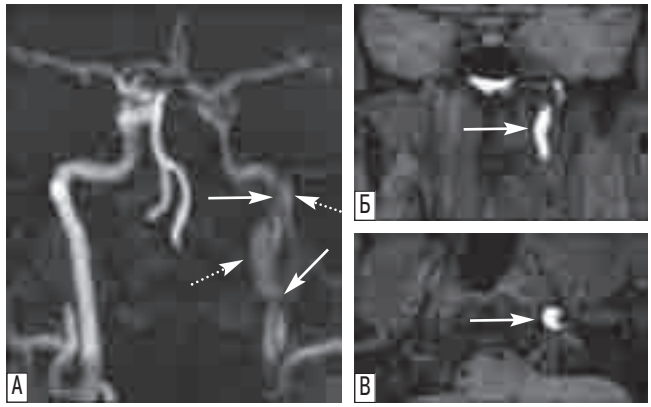


рис. 2: Больной С., 52 лет, 12 день заболевания.
А) МРА. Снижение сигнала от кровотока по левой ВСА, просвет артерии на уровне С1-С3 позвонков сужен (обычные стрелки) за счет ИМГ в стенке артерии (пунктирные стрелки), наружный диаметр артерии расширен; Б, В) МРТ в режиме T1f-s, коронарная (Б) и аксиальная (В) проекции. ИМГ в стенке левой ВСА (стрелки).

Диагноз диссекции левой ВСА как причины изолированной головной, лицевой и шейной боли у больного С., 53 лет, основывался на ее ассоциации с синдромом Горнера, выраженной интенсивности боли, плохо купируемой анальгетиками, а также появлении боли после резких движений головой, которые, по-видимому, и привели к разрыву интимы и формированию ИМГ. Прекраниальная локализация ИМГ на уровне С1-С3 позвонков согласуется с этим механизмом, поскольку при резких поворотах головы происходит растяжение артерии и компрессия между углом нижней челюсти, верхними шейными позвонками и рядом расположенным верхнечелюстным суставом.Еще одним провоцирующим фактором, которому придается значениев развитии диссекции [3, 14, 15], послужила перенесенная больным респираторная инфекция и, возможно, прием алкоголя. Преимущественное распространение ИМГ в сторону адвентиции при сохранной проходимости левой ВСА объясняют отсутствие у больного признаков ишемии головного мозга. Представленное наблюдение также демонстрирует возможность МРТ в выявлении ИМГ в разные сроки ее развития, что необходимо иметь в виду при нейровизуализационной диагностике. В течение первой недели сигнал от ИМГ изоденсивен или слабо повышен, что затрудняет ее обнаружение, тогда как через неделю и на протяжении последующих 2–2,5 месяцев ИМГ хорошо выявляется в виде образования с сигналом высокой интенсивности.

Изолированное поражение черепных нервов при диссекции ВСА наблюдается, по нашим данным, в 2% случаев. При

этом чаще всего вовлекаются подъязычный и языкоглоточный нервы. Поражение черепных нервов может сочетаться с другими ее клиническими проявлениями (НМК, головная боль, симптом Горнера) [2, 10, 13]. Такое сочетание иногда приводит к ошибочной диагностике НМК в вертебрально-базилярной, а не каротидной системе [2]. Основной причиной поражения черепных нервов считается нарушение кровообращения в питающих их артериях [2, 5, 10, 12]. В норме эти артерии отходят от наружной сонной артерии и от артерий вертебрально-базилярной системы. При аномалии развития они берут начало от ВСА. В этой ситуации ее диссекции приводит к тому, что ИМГ окклюзирует устья артерий, питающих нервы, приводя к их ишемии. Распознание диссекции как причины изолированной невропатии, как правило, затруднено, иллюстрацией чего является следующее наблюдение.

Наблюдение 3. Больной Х., 44 лет, находился на лечении в 3 неврологическом отделении с 17.05.2013 по 04.06.2013. *Диагноз*: диссекция правой внутренней сонной артерии. Невропатия языкоглоточного и подъязычного нервов справа. Диссекция левой позвоночной артерии. Цервикоцефалгия слева. *Анамнез:* 06.05.2013 без видимых к тому причин появилась нарастающая по интенсивности давящая боль в правом виске с иррадиацией в заглазничную область. В ночь на 09.05 проснулся от того, что «захлебнулся» собственной слюной, утром выявились поперхивание и осиплость голоса, которые нарастали в течение нескольких часов. 9–10.05 трижды обращался в поликлинику и консультативные центры к терапевту, неврологу и отоларингологу. Предполагались невралгия тройничного нерва, глаукома, фарингит, ларингит, не нашедшие подтверждения при осмотре. 11.05.13 с подозрением на стволовый инсульт был госпитализирован в ГКБ. При осмотре выявлено опущения правой половины мягкого неба, отклонение языка вправо, снижение глоточного рефлекса, дисфагия, дисфония. МРТ головного мозга не выявила патологических изменений. Магистральные артерии головы, по данным ультразвукового исследования, были проходимы. Анализ спинно-мозговой жидкости не обнаружил патологических изменений. Сразу же после люмбальной пункции у больного появилась сильная тянущая боль по задней поверхности шеи, в затылке и межлопаточной области. На основе проведенных исследований диагноз нарушения мозгового кровообращения был исключен. С подозрением на болезнь переднего мотонейрона 17.05.13 был направлен в НЦН РАМН. *При осмотре:* мягкое небо справа опущено, плохо сокращается при фонации, гипотрофия мышц языка справа, его отклонение при высовывании вправо и ограничение движения вправо. Снижение глоточного рефлекса справа. Парез правой половины гортани (по данным отоневрологического исследования). Дисфагия, дисфония, легкая дизартрия. Диагноз болезни переднего мотонейрона был снят. Заподозрена диссекция правой ВСА, для верификации которой 31.05.13 проведена МРТ в режиме 3DTOF ангиографии и T1 f-s. На расстоянии около 1,5 см от устья до проксимальных отделов каменистой части в стенке правой ВСА выявлена ИМГ протяженностью около 5 см, муфтообразно по спирали охватывающая просвет артерии, наружный диаметр артерии на этом уровне увеличен до 1,0 см, минимальный диаметр просвета – 0,2 см (рис. 3). Кроме того, обнаружена диссекция левой ПА на участке V2 (уровень С3–С4 позвонков). Результаты рутинных лабораторных и инструментальных методов исследования – без отклонения от нормы. Проводилось лечение тромбоАССом, актовегином, цитофлавином, мильгаммой, нобе-

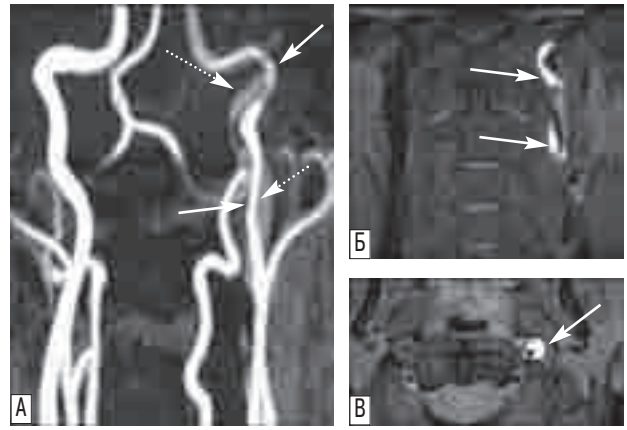


рис. 3: Больной Х., 44 лет, 12 день заболевания.
А) МРА. ИМГ в стенке левой ВСА (пунктирные стрелки), просвет артерии и сигнал от кровотока снижены (стрелки), наружный диаметр артерии расширен; Б, В) МРТ в режиме T1f-s, коронарная (Б) и аксиальная (В) проекции. ИМГ в стенке левой ВСА.

ном. Значительно улучшились глотание и тембр голоса, головная и шейная боль регрессировали. Выписан в удовлетворительном состоянии для долечивания по месту жительства.

Диагностические трудности у больного Х., 44 лет, касались не только распознания диссекции ВСА как причины поражения языкоглоточного и подъязычного нервов, но и топической диагностики. Наличие дисфагии, дисфонии и легкой дизартрии при отсутствии пирамидных, чувствительных и мозжечковых расстройств указывали на периферический, а не стволовый уровень поражения, который, кроме того, исключался данными МРТ головы, не выявившей очаговых изменений в стволе головного мозга. Периферический уровень поражения, в свою очередь, позволял отвергнуть предположение о стволовом инсульте и болезни периферического нейрона. Основным ключом к постановке диагноза диссекции было наличие височно-заглазничной боли на стороне выявившегося через 3 дня поражения IX и XII черепных нервов. Причиной боли являлось раздражение болевых рецепторов сосудистой стенки формирующейся в ней гематомой. Постепенное развитие ИМГ, вызвавшей стеноз, а не окклюзию просвета левой ВСА, объясняло отсутствие у больного признаков ишемии головного мозга. Еще одной особенностью настоящего наблюдения является сочетание диссекции ВСА с диссекцией левой ПА, что, по нашим данным, отмечается в 3% случаев. Диссекция левой ПА развилась при сгибании головы во время проведения люмбальной пункции и клинически проявилась изолированной шейно-затылочной болью. В связи с этим важным с практической точки зрения выводом является необходимость ограничения движения в шее в течение 2–3 месяцев, т.к. с одной стороны, именно в это время чаще всего происходят рецидивы диссекции, а с другой, именно движения в шее являются основным провоцирующим фактором диссекции ПА, реже и ВСА [3, 16].

В заключение клинического разбора больных с различными клиническими проявлениями диссекции ВСА следует еще раз подчеркнуть ее важные с диагностической точки зрения особенности: 1) диссекция развивается чаще всего у лиц молодого или среднего возраста, считавших себя ранее

практически здоровыми; 2) в 75–80% случаев развитию диссекции предшествует действие различных провоцирующих факторов (травма, движения в шейном отделе позвоночника, физическая нагрузка с напряжением мышц шеи и плечевого пояса, банальная инфекция и др.); 3) симптомам ишемии головного мозга или поражению черепных нервов за несколько часов или дней предшествует головная боль, как правило, на стороне диссекции. Головная боль может быть единственным проявлением диссекции ВСА и часто сочетается с синдромом Горнера; 4) большое значение в верификации диссекции ВСА имеет МРТ в режиме ангиографии и в режиме T1f-s, который позволяет хорошо визуализироватьИМГ через неделю после дебюта заболевания и на протяжении последующих 2–2,5 месяцев.

Знание клинических проявлений диссекции ВСА и возможностей инструментальной диагностики – залог своевременной диагностики и правильного лечения диссекции ВСА.

Список литературы

1. *Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л. и др.* Ишемический инсульт в молодом возрасте, обусловленный стенозирующим расслоением (диссекцией) интракраниального отдела внутренней сонной артерии и ее ветвей (клинико-морфологическое наблюдение). Анналы клинич. и эксперим. неврологии 2009; 3 (1): 18–24.

2. *Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Коновалов Р.Н. и др.* Поражение каудальной группы черепных нервов при диссекции (расслоении) внутренней сонной артерии. Анналы клинич. и эксперим. неврологии 2008; 1: 22–27.

3. *Калашникова Л.А., Добрынина Л.А.* Диссекция артерий головного мозга. Ишемиеческий инсульт и другие клинические проявления. М.: Вако, 2013: 208.

4. *Arnold M., Cumurciuc R., Stapf C. et al.* Pain as the only symptom of cervical artery. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006; 77 (9): 1021–1024.

5. *Baumgartner R.W., Arnold M., Baumgartner I. et al.* Carotid dissection with and without ischemic events: Local symptoms and cerebral artery findings. Neurology 2001; 57: 827–832.

6. *Baumgartner R.W., Bogousslavsky J.* Clinical manifestations of carotid dissection. In: Bawngartner R.W., Bogousslavsky J., Caso V., Paciaroni M. (eds): Handbook on cerebral artery dissection. Front Neurol Neurosci Basel, Karger 2005; 20: 70–76.

7. *Biousse V., D'Anglejan-Chatillon J., Touboul P.-J. et.al.* Time course of symptoms in extracranial carotid artery dissections. A series of 80 patients. Stroke 1995; 26: 235–239.

8. *Caplan L.R.* Dissections of brain-supplying arteries. Nature Clinical Practice Neurology 2008; 4, 34–42.

9. *Debette S., Grond-Ginsbach C.,Bodenant M. et al.* Differential features of carotid and vertebral artery dissections: the CADISP study.Neurology. 2011; 77 (12): 1174–1181.

10. *Guy N., Deffond D., Gabrillargues J.* Spontaneous internal carotid artery dissection with lower cranial nerve palsy. Can. J. Neurol. Sci. 2001; 28 (3): 265–269.

11. *Lee V.H., Brown R.D. Jr, Mandrekar J.N., Mokri B.* Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. Neurology 2006; 67 (10): 1809–1812.

12. *Mokri B., Silbert P.L., Schievink W.I., Piepgras D.G.* Cranial nerve palsy in spontaneous dissection of the extracranial internal carotid artery. Neurology 1996; 46: 356–359.

13. *Nusbaum A.O., Som P.M., Dubois P., Silvers A.R.* Isolated vagal nerve palsy associated with a dissection of the extracranial internal carotid artery. Am J Neuroradiol. 1998; 19 (10): 1845–1847.

14. *Paciaroni M., Georgiadis D., Arnold M. et al.* Seasonal variability in spontaneous cervical dissection. J NeurolNeurosurg Psychiatry 2005; 77: 677–679.

15. *Rubinstein S.M., Peerdeman S.M., van Tulder M.W. et.al.* A systematic review of the risk factors for cervical artery dissection. Stroke 2005; 36: 1575–1580.

16. *Schievink W.I.* Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. N.Engl J. Med. 2001; 344: 898–906.

Clinical manifestations of internal carotid artery dissection

L.A.Kalashnikova, L.A.Dobrinina

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Keywords: dissection, internal carotid artery, ischemic stroke, lower cranial nerve palsy, isolated headache.

Dissection is the blood entrance from the lumen to vascular wall through the intimal tear. Dissections more often occur in internal carotid artery (ICA). The blood accumulating within the wall (intramural hematoma) may lead to: 1) the compression of the arterial lumen resulting in cerebral ischemia; 2) perivascular nerve damage causing headache, neck pain and Horner syndrome; 3) block of the ostiums of the arteries arising from ICA and supplying cranial nerves with consequent ischemia of these nerves. In this paper we present medical histories of three our patients (out of 88) with ICA dissection and different clinical manifestations. The questions of diagnosis, differential diagnosis and treatment of the ICA dissection are discussed.

Контактный адрес: Калашникова Людмила Андреевна – докт. мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-22-17; e-mail: kalashnikovaNCN@yandex.ru;

Добрынина Л.А. – ст. науч. сотр. 3 неврологического отделения ФГБУ «НЦН» РАМН.

Отдел клинической физиологии и патологии нервной системы ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»

С.М. Кузнецова, И.Н. Карабань, Н.Ю. Бачинская

Коллектив отдела возрастных изменений нервной системы Института геронтологии АМН СССР (1978 г.).

В одном из живописных уголков Киева расположен Институт геронтологии имени Д.Ф.Чеботарёва НАМН Украины, созданный в мае 1958 г. Важный этап в развитии института начался в 1993 г. с момента создания Академии медицинских наук Украины, когда институт вошел в состав ее медико-биологического отделения.

Сегодня институт геронтологии – научное учреждение, целью деятельности которого является исследование проблемы старения и координация экспериментальной медико-биологической, клинической и социально-гигиенической работы, проводимой по данной проблеме в различных научных и практических коллективах Украины.

Институт геронтологии состоит из трех подразделений:

1) сектор социальной геронтологии и герогигиены (лаборатория социальной геронтологии, геродиетики, медицинской демографии, профессионально-трудовой реабилитации);
2) сектор биологии старения (лаборатории физиологии, радиобиологии, эндокринологии, эпигенетики, регуляции метаболизма, морфологии и цитологии, гериатрической фармакологии, патофизиологии и иммунологии, математического моделирования процессов старения, фармакологии новых лекарственных средств);
3) сектор клинической геронтологии и гериатрии (отделы клинической физиологии и патологии внутренних органов, клинической и эпидемиологической кардиологии, клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата, клинической физиологии и патологии нервной системы).

Отдел возрастных изменений нервной системы возглавил проф. Н.Б. Маньковский. Научная стратегия отдела предусматривает изучение и раскрытие фундаментальных основ формирования интегративной деятельности головного мозга при старении человека и возрастзависимых заболеваниях (церебральный атеросклероз, инсульт, паркинсонизм, деменция), лонгитудинальных исследованиях индивидуального темпа старения ЦНС по интегральным показателям биологического и нейрофункционального возраста.

Начиная с 1958 г., комплексное обследование функционального состояния нервной системы при физиологическом и преждевременном старении помимо клинического наблюдения включало специальные нейропсихологические, нейрофизиологические, биохимические исследования, а также влияние гериатрических средств на функциональное состояние нервной системы.

В конце 1960–70-х гг. канд. мед. наук С.В. Литовченко, возглавлявшая нейропсихологическое направление исследований, плодотворно сотрудничала с основоположником

Клинический разбор пациента в кабинете проф. Н.Б. Маньковского.

нейропсихологии в СССР академиком А.Р. Лурией. В результате этих исследований разработана концепция возрастной нейропсихологии. Установлено, что психическая деятельность, детерминированная биологическими процессами старения, подчиняется общебиологическим законам: имеется более или менее гармоничное сочетание снижения уровня психической деятельности с выработкой приспособительных механизмов, направленных на сохранение структуры этой деятельности.

Большая роль в изучении психологических особенностей при старении принадлежит докт. мед. наук, проф. А.М. Полюхову, который в 1992 г. возглавил отдел. Одним из важных научных направлений в работе А.М. Полюхова было изучение особенностей межполушарной асимметрии мозга у людей при старении и некоторых формах возрастной патологи нервной системы (церебральный атеросклероз, острые нарушения мозгового кровообращения).

Развитие отдела осуществлялось с некоторыми изменениями, обусловленными этапами организации всего института. В течение многих лет существования отдела ряд сотрудников проф. Н.Б. Маньковского, получив докторские степени, становились руководителями подразделений.

В июне 1992 г. из состава отдела был выделен отдел сосудистой патологии головного мозга, руководителем которого стала докт. мед. наук, проф. С.М. Кузнецова. Основным научно-практическим направлением работы этого отдела является разработка современных реабилитационных мероприятий для больных, перенесших ишемический инсульт, с учетом возрастных особенностей патогенеза, клинического оформления и течения инсульта. Разработан комплекс реабилитационных программ, включающий физические, физиотерапевтические, фармакологические и психотерапевтические методы, предложены объективные методы оценки степени эффективности восстановительной терапии.

Принимая во внимание роль генетических факторов в формировании инсульта, с 1972 г. в отделе разрабатывается генетическое направление, предусматривающее изучение наследственной предрасположенности на системном и молекулярно-клеточном уровнях. Эти исследования проводились в рамках межинститутской программы совместно с Институтом медицинской генетики (г. Москва), Институтом онкологии (г. Москва), Тбилисским медицинским институтом, Институтом генетики Новосибирской АН. Научные кураторы этого направления – акад. А.А. Прокофьева-Бельговская, акад. Н.П. Бочков. С 1996 г. нейрогенетическое направление в отделе сосудистой патологии головного мозга разрабатывается под руководством С.М. Кузнецовой. Установлены электроэнцефалографические и цитогенетические маркеры наследственной предрасположенности к инсульту. Для лиц с наследственной предрасположенностью к инсульту по сравнению с родственниками долгожителей характерны достоверные различия плотностей распределения интегральных показателей дельта-, тета-, альфа-ритмов. Цитогенетические маркеры наследственной предрасположенности к сосудистой патологии головного мозга характеризуются уменьшением размеров блоков С-гетерохроматина на 1, 9 хромосомах и на Y-хромосоме у мужчин родственников больных инсультом по сравнению с контрольной популяционной группой и родственниками долгожителей.

С 1976 г. сотрудниками отдела сосудистой патологии головного мозга проводятся сравнительные клинико-эпидемиологические исследования возрастных изменений сердечно-сосудистой системы и анализ структуры цереброваскулярной патологии в различных регионах Украины, Кавказа, России. С 1976 по 1995 г. отдел входил в состав межгосударственной группы по проведению совместных исследований «Комплексное биолого-антропологическое и социально-этнографическиое изучение народов и этнических групп с высоким процентом долгожителей». Исследования проводились совместно с Институтом этнографии АН СССР, Институтом по изучению человека (Нью-Йорк, США), НИИ антропологии МГУ, Институтом экспериментальной морфологии и Абхазским институтом языка, литературы и истории АН Грузинской ССР, Институтом физиологии Азербайджанской АН. Представлена роль социально-средовых и генетических факторов в феномене долголетия и установлены национально-этнические особенности распространенности и заболеваемости цереброваскулярной патологией. Установлено, что в регионах с высоким уровнем долголетия (Абхазия, Азербайджан, Западная Украина) биологический возраст в популяции на 5–10 лет ниже паспортного. Для долгожителей этих регионов характерны: этнопсихологические особенности структуры личности, рациональный тип питания, высокая двигательная активность, низкий уровень сердечно-сосудистой патологии у лиц пожилого возраста и долгожителей. Для долгожителей трех регионов характерны конституционально-генетические особенности биоэлектрической активности головного мозга и хромосомного полиморфизма. С 1995 г. акцент клинико-эпидемиологических исследований сделан на Украине. Проведены комплексные исследования в Южном, Западном и Центральном регионах Украины.

Клиническое направление научных исследований отдела сосудистой патологии головного мозга представлено изучением возрастных и патогенетических особенностей системной и межсистемной реорганизации церебральной гемодинамики, метаболизма и биоэнергетики мозга у больных ишемическим и геморрагическим инсультом. У больных, перенесших инсульт, установлены полушарные особенности биоэлектрической и метаболической (определение N-ацетиаспартата, креатина, холина, ГАМК) реорганизации функционального состояния ЦНС. Обоснована концепция о возрастных особенностях реорганизации функционального состояния мозга у больных инсультом в восстановительный период.

Большой цикл научных работ выполнен в направлении изучения действия различных ноотропных, вазоактивных, нейропротекторных препаратов на психоэмоциональное состояние, мозговое кровообращение, метаболизм и биоэнергетику мозга у больных с учетом полушарной локализации инсульта. Впервые сформулировано положение о полу-

шарных особенностях действия нейротропных препаратов, обусловленных функционально-биохимической асимметрией мозга, что может быть предпосылкой для дальнейшего развития полушарной нейрофармакологии. Разработаны программы фармакологической коррекции нарушений метаболизма и церебральной гемодинамики у больных инсультом с учетом полушарных особенностей действия препаратов.

Значительный клинический опыт и современный методический уровень исследований, наличие данных о патогенетических и полушарных особенностях реорганизации церебральной гемодинамики и метаболизма у больных инсультом позволил разработать для этой категории пациентов реабилитационные комплексы с использованием новых технологий (транскраниальная магнитная стимуляция мозга, нейроортопедический костюм, стабилоплатформа). Установлено, что у больных ишемическим инсультом под влиянием ритмической транскраниальной магнитной стимуляции повышается пластичность мозга, что характеризуется увеличением мощности альфа-ритма, снижением мощности медленных ритмов, уменьшением латентного периода при фотостимуляции, а также повышением содержания нейротрофических факторов.

В последние годы в отделе сосудистой патологии головного мозга проводится изучение состояния сна у больных, перенесших ишемический и геморрагический инсульты.

В 2003 г. отдел клинической физиологии и патологии нервной системы был реорганизован и созданы два отдела: отдел клинической физиологии и патологии экстрапирамидной нервной системы и отдел возрастной физиологии и патологии нервной системы.

Руководителем отдела клинической физиологии и патологии экстрапирамидной нервной системы стала докт. мед. наук, проф. И.Н. Карабань. Основные научные направления исследований направлены на:

– разработку эффективных методов ранней диагностики начальных стадий болезни Паркинсона (БП), патогенетических основ комплексной медикаментозной терапии заболевания с использованием современных классов противопаркинсонических препаратов;
– долговременное наблюдение за больными БП с целью оценки стадийности течения заболевания и темпа его прогрессирования для своевременной профилактики прогредиентности клинической симптоматики и побочных эффектов лекарственной терапии;
– изучение возрастных особенностей клинического течения различных заболеваний ЭПС (эссенциальный тремор, торсионная дистония, синдром паркинсонизм-плюс на фоне мультисистемной дегенерации);
– дифференциальную диагностику БП с симптоматическим паркинсонизмом (нейровизуализация, нейрофизиологическое и нейропсихологическое тестирование);
– определение клинико-нейрофизиологических и генетических предикторов развития БП у родственников больных;
– концептуальные основы трактовки результатов полученных исследований, которые были заложены в совместных работах с Институтом общей патологии и патофизиологии РАМН и публикациях в соавторстве с акад. Г.Н. Крыжановским («Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика». М., «Медицина», 2002).

Монографии, выпущенные отделом возрастных изменений нервной системы Института геронтологии АМН СССР.

Результатом проведенных исследований явились следующие приоритетные положения:

– дана клиническая характеристика возрастных особенностей неврологических проявлений экстрапирамидной недостаточности (ЭПН) при старении человека, впервые описан синдром ЭПН дофадефицитного генеза, являющийся фактором риска развития паркинсонизма. Показано, что в 12% случаев возрастная ЭПН трансформируется в БП. Установлено, что при наличии преморбидной недостаточности дофаминергической нигростриарной системы различного происхождения дебют БП может провоцироваться психоэмоциональным стрессом, цереброваскулярной патологией и лекарственными препаратами, снижающими активность дофаминергических нигростриарных нейронов. Показано, что в группу риска входят клинически здоровые родственники пациентов, генетически предрасположенные к БП, и лица, испытывающие экологически вредные средовые влияния и/или использующие фармакологические препараты, длительный прием которых может снижать дофаминергическую активность. Фактором риска является сердечнососудистая патология с клиническими проявлениями цереброваскулярной и кардиоцеребральной недостаточности;
– проведен клинико-генеалогический анализ развития БП у пробандов и их семей. Показана информативность электромиографической методики (ЭМГ) в оценке вероятности наследования БП у лиц из группы риска. Установлено, что длина теломер является наиболее ранним предиктором доклинической стадии БП;
– получены и проанализированы данные нейровизуализационных методов прижизненной диагностики структурно-метаболических изменений головного мозга у больных БП (магнитно-резонансная спектроскопия, диффузионная МРТ) в сопоставлении с результатами клинико-нейрофизиологического и нейропсихологического обследований на разных стадиях развития заболевания, которые позволили расширить представления о фундаментальных механизмах развития БП и объективизировать эффективность патогенетически значимой медикаментозной терапии;
– проведен анализ влияния немоторных симптомов БП (когнитивные нарушения, депрессия, вегетативная недостаточность) на особенности клинического течения заболевания, показана зависимость между степенью когнитивной дисфункции, выраженностью нарушений речи и постуральных функций, дана оценка влияния противопаркинсонических препаратов на нейропсихологический статус больных БП в ходе этапной медикаментозной терапии;
– представлено теоретическое и клиническое обоснование разработанной концепции комплексной патогенетической терапии (КПТ) БП на основе анализа диагностических критериев и прогностически взаимосвязанных

показателей, характеризующих функциональную активность головного мозга, ее динамику на разных стадиях течения заболевания и психосоциальной адаптации больных;

– дана оценка фармакотерапевтической эффективности основных классов противопаркинсонических препаратов в аспекте длительного наблюдения, проведен анализ возрастных особенностей клинического течения БП на фоне многолетней леводопа-терапии с оценкой ее осложнений.

Отдел возрастной физиологии и патологии нервной системы возглавила докт. мед. наук Н.Ю. Бачинская.

В отделе большое внимание уделялось и уделяется изучению особенностей интеллектуально-мнестических процессов и личностных характеристик при физиологическом старении, дисциркуляторных энцефалопатиях (атеросклеротического и гипертонического генеза), начальных стадиях болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, а также поиску путей коррекции установленных изменений.

Результаты проведенных исследований по изучению распространенности объективного интеллектуально-мнестического снижения среди пациентов Института геронтологи НАМН Украины (по данным MMSE) свидетельствуют о характерном изменении процентного распределения людей старше 60 лет в зависимости от когнитивных возможностей – нарастании удельного веса лиц с синдромом умеренных когнитивных нарушений и деменцией на фоне существенного уменьшения доли лиц с неизмененным уровнем когнитивного обеспечения и практически не меняющимся удельным весом лиц с возрастзависимым снижением памяти. Наиболее выраженные изменения когнитивных функций наблюдаются в интервале 71–75 лет. При этом почти вдвое уменьшается пропорция лиц с нормальными значениями показателя, вдвое увеличивается пропорция людей с синдромом умеренных когнитивных нарушений и вдвое нарастает доля лиц с признаками деменции различной степени выраженности. Процент лиц с возрастзависимым изменениями памяти сравнительно стабилен. При этом заслуживает внимания то обстоятельство, что если пропорция лиц с нормальными показателями MMSE и умеренным когнитивным снижением после 75 лет мало изменяется, то группа лиц с признаками деменции неуклонно нарастает по мере увеличения возраста.

В комплексном клинико-физиологическом и экспериментально-психологическом исследовании были определены особенности взаимосвязи между различными показателями когнитивной деятельности и биоэлектрической активности головного мозга у физиологически стареющих лиц старшего возраста, что имеет прогностическое значение.

Результаты проведенных исследований позволили определить изменения в когнитивно-личностной сфере при старении, синдроме умеренных когнитивных нарушений и на начальных этапах развития дисциркуляторных энцефалопатий, болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера, что имеет значение для оптимизации ведения таких больных с учетом выявленных сдвигов уже на ранних стадиях заболевания, когда патогенетически обоснованное терапевтическое воздействие является наиболее эффективным. Изучена эффективность коррекции когнитивных сдвигов при помощи препаратов различного механизма действия, а также положительное влияние когнитивной тренировки у пациентов с синдромом умеренных когнитивных нарушений и при начальных стадиях деменции.

Стандартизированный грубый коэффициент распространенности деменции среди жителей Киева 60 лет и старше составил 10,4%. Показан непрерывный рост с возрастом числа лиц с деменцией. Отмечено положительное влияние образования, продолжительности обучения и умственного характера труда на когнитивный статус лиц старшего возраста и отрицательное влияние когнитивного снижения на показатели качества жизни лиц старшего возраста. Большое внимание уделялось изучению клинико-неврологических, нейропсихологических и электроэнцефалогических особенностей начальных стадий сосудистой деменции и болезни Альцгеймера.

Проводились также исследования особенностей функционального состояния ЦНС на основе оценки нейрофункционального биологического возраста, в частности, у пациентов с синдромом умеренных когнитивных нарушений (УКН). В группе пациентов с синдромом УКН установлена неравномерность темпа старения ЦНС. Так, у 56% пациентов с синдромом УКН отмечался ускоренный тип старения, в то время как у 44% – нормальный темп старения центральной нервной системы. Возможно, ускоренный темп старения у пациентов с синдромом УКН является предиктором развития тяжелой когнитивной патологи.

Изучены нейропсихологические и нейрофизиологические особенности формирования синдромом УКН у больных пожилого возраста, установлены особенности когнитивного статуса в зависимости от подтипа синдрома УКН и определен риск развития синдрома деменции у больных с УКН. В результате повторных исследований в группе больных пожилого возраста с ГДЭ и синдромом УКН установлено развитие синдрома деменции через три года в целом по группе у 35,3% больных. В зависимости от подтипа синдрома УКН установлено, что через три года синдром деменции определен у 55% больных с амнестическим подтипом, у 15,8% – с неамнестическим, 34,8% – с мультидоменным. Изучен полиморфизм апоЕ у лиц пожилого возраста при синдроме умеренных когнитивных нарушений и начальной стадии деменции, а также проведен анализ эффективности лечения больных деменцией сосудистого и альцгеймеровского типа в зависимости от генотипа апоЕ.

Отделы организовывают конференции, симпозиумы, активно участвуют в международных проектах, посвященных проблемам инсульта, сосудистой патологии головного мозга, паркинсонизма, болезни Альцгеймера, сосудистой деменции.

Контактный адрес: Кузнецова Светлана Михайловна – докт. мед. наук, профессор, член-корреспондент НАМН Украины, зав. отделом сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины».
04114, г. Киев, ул. Вышгородская, д. 67; тел.: +38 044 430 40 27, e-mail: stroke_kiev@mail.ru

МЕКСИДОЛ®

Возрождая
ЭНЕРГИЮ ЖИЗНИ

Эталон антиоксидантной нейропротекции

Применение Мексидола® в неврологии:

- Острые нарушения мозгового кровообращения
- Энцефалопатии различного генеза
- Черепно-мозговая травма и ее последствия
- Глаукомная оптическая нейропатия
- Легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза
- Синдром вегетативной дистонии
- Тревожные расстройства при невротических и неврозоподобных состояниях

В клинической практике с 1996 года

ФАРМАСОФТ

энергия инноваций для здоровья

www.mexidol.ru
www.pharmasoft.ru

XXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

07–11 апреля 2014 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Мораль современного врачебного сообщества. Врачебные ошибки. Этика, деонтология ■ Современная стратегия Министерства здравоохранения России по диспансеризации населения и профилактике заболеваемости ■ Трансляционная медицина: внедрение достижений фундаментальных исследований в клиническую практику ■ Клинические рекомендации научно-практических медицинских сообществ России по наиболее распространенным заболеваниям человека ■ Неотложные состояния в клинике внутренних болезней. Высокие медицинские технологии диагностики и лечения ■ Клинический диагноз с позиции врача-генетика. Рекомендации по профилактике генетических заболеваний ■ Редкие болезни. Особенности диагностики и лечения ■ Современные методы диагностики и терапии инфекционных заболеваний ■ Репродуктивное здоровье: проблемы, достижения и перспективы ■ Рациональная фармакотерапия хронических заболеваний у детей. Здоровье детей, рожденныхв результате ЭКО ■ Терапия депрессивных расстройств в общемедицинской практике ■ Расстройства аутического спектра: междисциплинарный подход к оказанию медицинской помощи

Организационные формы: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, Школы для практикующих врачей, Конкурсы научных работ молодых ученых, Конкурс студенческих научных работ

Школы для практикующих врачей по специальностям: ■ Кардиология (аритмии) ■ Инфекционные болезни ■ Педиатрия (гастроэнтерология) ■ Гастроэнтерология ■ Провизор ■ Педиатрия (догоспитальная помощь) ■ Внутренние болезни ■ Клиническая фармакология ■ Педиатрия (кардиология) ■ Дерматовенерология ■ Психиатрия ■ Педиатрия (антибактериальная терапия)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

■ Кардиология ■ Внутренние болезни ■ Клиническая фармакология ■ Гастроэнтерология

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

■ «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В рамках Конгресса проходит Выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К Конгрессу выйдет в свет **XV выпуск Федерального руководства по использованию лекарственных средств** (формулярная система).

Издание содержит рекомендации по рациональному применению лекарственных средств (ЛС) в терапии наиболее распространенных и социально значимых заболеваний, основанные на данных доказательной медицины и экспертной оценке ведущих российских ученых и клиницистов, а также основную информацию о препаратах отечественного и зарубежного производства (международные непатентованные наименования и торговые названия, показания к применению, противопоказания, побочные эффекты, формы выпуска и др.). Информация структурирована по главам в соответствии с терапевтическими группами заболеваний и ежегодно пересматривается (в соответствии с «Государственным реестром лекарственных средств»): включаются данные о новых ЛС, обновляются сведения о показаниях и схемах назначения известных ЛС, изымается информация о препаратах, регистрация которых истекла.

КОНТАКТЫ:
Тел./факс: **(499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)**
Тел: **(495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)**
E-mail: **publish@medlife.ru (тезисы)**
reg@medlife.ru (регистрационные карты)
trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)
stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт Конгресса: **http://www.medlife.ru**

Адрес для переписки: **109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»**

Диакарб®

Уникальный системный ингибитор карбоангидразы

новая упаковка
30 ТАБЛЕТОК

На правах рекламы

Для эффективного лечения ликвородинамических нарушений и внутричерепной гипертензии

- Важный компонент комплексной терапии острой ЧМТ и отдаленных последствий
- Долгосрочный опыт эффективного применения

П №014889/01-2003

акрихин

http://www.polpharma.ru

XIII ЕЖЕГОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ НЕВРОЛОГОВ ГОРОДА МОСКВЫ

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НЕВРОЛОГИИ

ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВОЧНАЯ ЭКСПОЗИЦИЯ

24 – 25 АПРЕЛЯ 2014 ГОДА

Уважаемые коллеги!
В целях содействия деятельности в сфере профилактики и охраны здоровья граждан Российской Федерации и повышения уровня профессиональных знаний работников здравоохранения информируем вас о проведении образовательной научно-практической конференции.
XIII ежегодная научно-практическая конференция неврологов города Москвы «Актуальные проблемы неврологии» проводится 24 – 25 апреля 2014 года в здании Правительства Москвы.

Данная конференция утверждена как официальное мероприятие Департамента здравоохранения города Москвы в рамках направления «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение города Москвы и Московского региона».

Конференция проводится под патронатом:
Правительства Москвы
Департамента здравоохранения города Москвы

Цель конференции:
Информирование специалистов отрасли о новых данных и эффективных методах диагностики и лечения заболеваний нервной системы, внедрении современных медицинских технологий в клиническую и амбулаторно-поликлиническую практику.

Основные направления:
1. Первичная и вторичная профилактика инсульта.
2. Инсульт: диагностика, лечение.
3. Постинсультные состояния: когнитивные нарушение, двигательные нарушения, эпиприступы, спастичность, депрессия.
4. Возможности метаболической терапии острой и хронической ишемии головного мозга.
5. Рассеянный склероз: диагностика, лечение.
6. Эпилепсия: возможности терапии, диагностика.
7. Болезнь Паркинсона.
8. Болевые синдромы.
9. Дорсопатии.
10. Полинейропатии.
11. Расстройства вегетативной нервной системы.
12. Нарушения сна.
13. Нейрореабилитация.

Докладчики и аудитория:
На конференцию будут приглашены специалисты в области неврологии, геронтологии, психиатрии и эпилепсии из ведущих клиник города Москвы госпитального и поликлинического направлений лечения как взрослых пациентов, так и детского и подросткового возраста. Программа конференции готовится совместно ОМО по неврологии и ОМО по детской неврологии ДЗ Москвы. Данная конференция имеет большое научно-практическое значение для неврологического сообщества г. Москвы.

Выставочная экспозиция:
В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов:
- лекарственных средств для лечения заболеваний нервной системы
- средств диагностики и профилактики
- аппаратов для оптимизации реабилитационных мероприятий
- оборудования для диагностики и лечения заболеваний нервной системы

Время проведения:
24 – 25 апреля 2014 года (вход по пригласительным билетам).

Организаторы конференции:
Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
127055, г. Москва, ул. Сущевская, д. 25, стр. 1
Тел./факс: 8 (495) 797-62-92; 8 (499) 750-07-27; 8 (499) 750-07-47
E-mail: info@imfd.ru, website: www.imfd.ru

NABI
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО БОРЬБЕ С ИНСУЛЬТОМ

СОЮЗ РЕАБИЛИТОЛОГОВ РОССИИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО БОРЬБЕ С ИНСУЛЬТОМ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ И ИНВАЛИДОВ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА

РАСМИРБИ

9 - 10 июня 2014 г.

Здание Правительства Москвы
ул. Новый Арбат, д. 36/9

В рамках ***Конгресса*** пройдет работа ***ежегодной сессии для руководителей и сотрудников региональных сосудистых центров и первичных сосудистых отделений***

VI Международный конгресс

НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ

2014

«РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОЧАГОВОЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ»

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ:

- Двигательные нарушения, нарушения тонуса, координации
- Когнитивные нарушения
- Психоэмоциональные нарушения, нарушения личности
- Нейроурологические нарушения
- Нарушения глотания и речи
- Нарушения чувствительности
- Вегетативные нарушения, боль
- Нарушения функции черепно-мозговых нервов
- Пароксизмальные состояния

Подробная информация на сайте http://congress-neuro.ru

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА

РЕМЕДИУМ ГРУППА КОМПАНИЙ | Поликлиника | MEDIA MEDICA | ФАРМАТЕКА | МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК
ФАРМАКОТЕРАПИЯ Неврология и психиатрия | Анналы неврологии | Hi-Med | Stroke | Издательство Медиа Сфера

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА

ООО «ДИАЛОГ»
т/ф (495) 631-73-83
dialog2008@inbox.ru
tv_press@inbox.ru
www.expodialog.ru

Научно-практическая конференция

Нейрофизиологические и ультразвуковые исследования в неврологии и нейрохирургии

ФГБУ НИИ Нейрохирургии
им. академика Н.Н.Бурденко РАМН

24 - 26 апреля 2014 года

24.04.2014 - Секция 1. Нейромониторинг.
Секция 2. Нейрофизиологические методы диагностики в клинической практике.

25.04.2014 - Секция 3. Ультразвуковая диагностика в неврологии и нейрохирургии.
Ультразвуковая диагностика поражений сосудистой системы мозга.
Ультразвуковая диагностика состояний периферических нервов.
Ультразвуковая диагностика соматической патологии в неврологии и нейрохирургии.

26.04.2014 - Мастер-классы.
Методы ультразвуковой диагностики в неврологии и нейрохирургии.
Допплеровский мониторинг скорости мозгового кровотока.

Лаборатория клинической нейрофизиологии
e-mail: neurophys@nsi.ru
www.neurophys-nsi.ru

ФГБУ НИИ нейрохирургии
им. академика Н.Н. Бурденко РАМН
www.nsi.ru

Вместе мы сможем

Интеграция. Жизнь. Общество. 2014

ИНТЕГРАЦИЯ
ЖИЗНЬ
ОБЩЕСТВО
INTEGRATION.RU

0+

4-я выставка реабилитационного оборудования и технологий

Реабилитация / Интеграция / Профилактика / Забота / Уход / Спорт / Стиль жизни

Мобильность / Доступность / Инклюзивность / Универсальность

23-25 апреля 2014
Москва, ЦВК «ЭКСПОЦЕНТР»

23-24.04
VI Международная Конференция правительства Москвы

23-24.04
Программа для специалистов

25.04
День семьи

www.integration.ru
+7 (495) 955-91-99
integration@messe-duesseldorf.ru

При поддержке:

Партнеры:

ЭКСПОЦЕНТР
ЭКСПОКОНСТА
Преодоление

Организаторы:

Messe Düsseldorf
Messe Düsseldorf Moscow

165 лет
со дня рождения
В.П. Образцова

- 19–20 февраля , **Саратов**
  XII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
  www.saratov.nc-i.ru
- 13–14 марта , **Белгород**
  XIII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
  www.belgorod.nc-i.ru
- 24–25 апреля , **Оренбург**
  XIV Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
  www.orenburg.nc-i.ru
- 22–23 мая , **Калининград**
  XV Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
  www.kaliningrad.nc-i.ru
- 12–13 июня , **Махачкала**
  I Съезд терапевтов Республики Дагестан
  XVI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
  www.dagestan.nc-i.ru
- 11–12 сентября, **Ставрополь**
  II Съезд терапевтов Северо-Кавказского федерального округа
  www.stavropol.nc-i.ru
- 18–19 сентября, **Новосибирск**
  IV Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока
  www.novosibirsk.nc-i.ru
- 2–3 октября, **Екатеринбург**
  II Съезд терапевтов Уральского федерального округа
  www.ural.nc-i.ru
- 12–14 ноября, **Москва**
  IX Национальный конгресс терапевтов
  www.nc-i.ru

Подробности на сайте www.nc-i.ru

Оргкомитет:
117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Технический секретариат:
ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.nc-i.ru

16+ Реклама

Продолжается подписка на 2014 г. через издательство ЗАО «РКИ Соверо пресс»

12 месяцев (четыре журнала в год) **1400 руб.**
6 месяцев (два журнала в полугодие) **750 руб.**
3 месяца (один журнал) **370 руб.**

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» **29662** на полугодие **11878** на год

Анналы клинической и экспериментальной НЕВРОЛОГИИ

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

БЛАНК-ЗАКАЗ на 2014 год

Название организации (или ФИО) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

Номера журналов: (1, 2, 3, 4) ☐ ☐ ☐ ☐ нужное отметить

Отправьте заполненный бланк-заказ и квитанцию, оплаченную в любом отделении Сбербанка РФ (или их копию) по адресу: **125130, Москва, 4-й Новоподмосковный пер., д. 4, ЗАО «РКИ Соверо пресс»** или по факсу: **(499) 159-98-47** или по E-mail: **soveropress@bk.ru; www.annaly-nevrologii.ru**

Форма № ПД-4

Извещение

ЗАО «РКИ Соверо пресс» **КПП: 770401001**
(наименование получателя платежа)

7	7	0	4	1	9	3	7	2	1
(ИНН получателя платежа)

4	0	7	0	2	8	1	0	5	0	0	1	7	0	0	0	0	4	0	7
(номер счета получателя платежа)

в **ОАО «Банк Москвы»** БИК

0	4	4	5	2	5	2	1	9
(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа

3	0	1	0	1	8	1	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	9

Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии»
(наименование платежа)

_____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

Сумма платежа _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.

Итого _____ руб. _____ коп. «_____» _____ 20____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.

Подпись плательщика _____

Кассир

Квитанция

ЗАО «РКИ Соверо пресс» **КПП: 770401001**
(наименование получателя платежа)

7	7	0	4	1	9	3	7	2	1
(ИНН получателя платежа)

4	0	7	0	2	8	1	0	5	0	0	1	7	0	0	0	0	4	0	7
(номер счета получателя платежа)

в **ОАО «Банк Москвы»** БИК

0	4	4	5	2	5	2	1	9
(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа

3	0	1	0	1	8	1	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	9

Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии»
(наименование платежа)

_____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

Сумма платежа _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.

Итого _____ руб. _____ коп. «_____» _____ 20____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.

Подпись плательщика _____

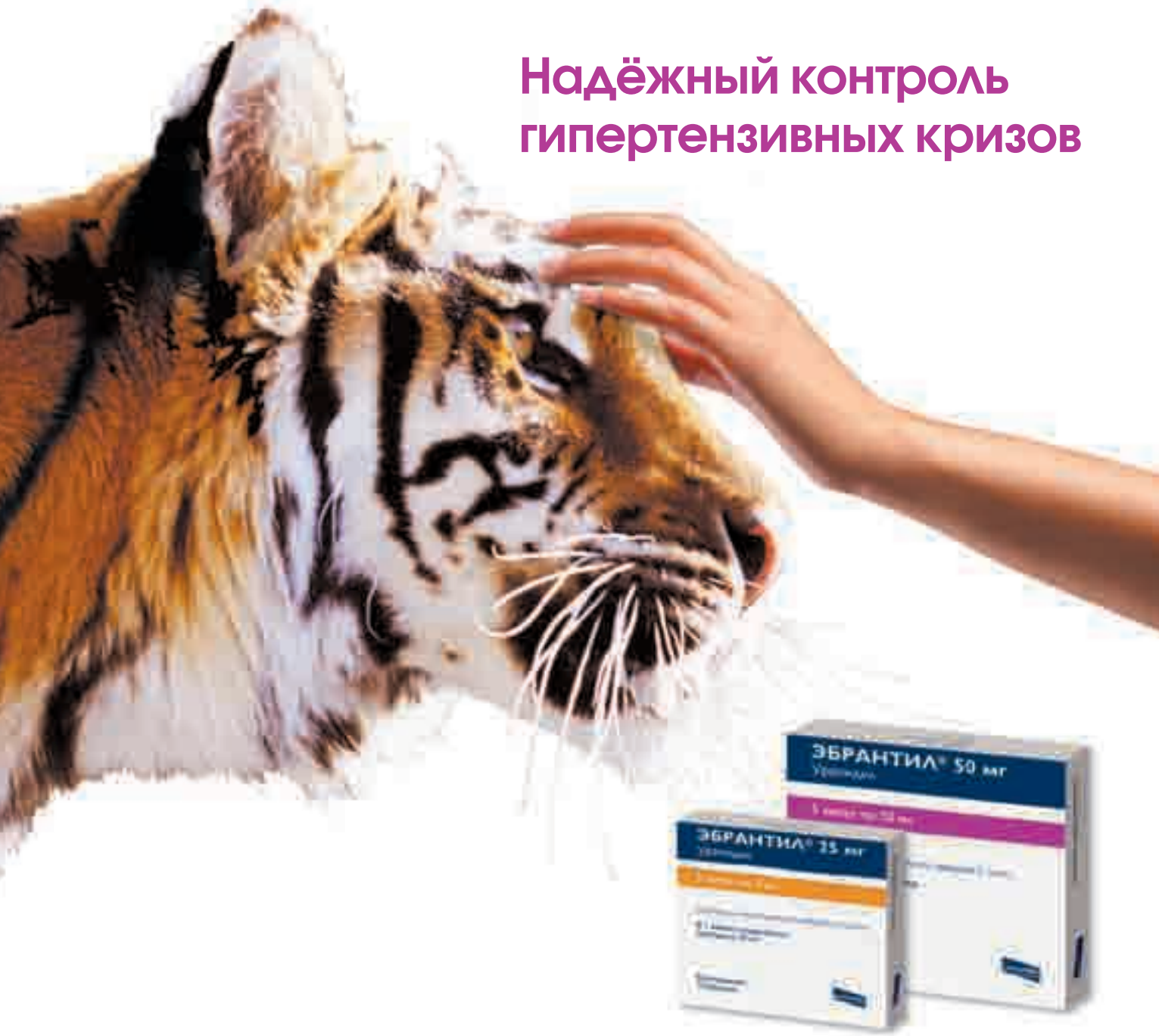
Кассир

Takeda

ЭБРАНТИЛ®

урапидил
для внутривенного применения

Надёжный контроль гипертензивных кризов



Сокращённая инструкция по применению медицинского препарата Эбрантил®.
Показания к применению: гипертонический криз, рефрактерная и тяжёлая степень артериальной гипертензии, управляемая артериальная гипотензия во время и/или после хирургических операций. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата, аортальный стеноз, открытый Баталов проток, возраст до 18 лет, беременность, период лактации. **С осторожностью:** нарушение функции печени или почек, гиповолемия, пожилой возраст. **Способ применения и дозы:** Эбрантил® вводят внутривенно струйно или путём длительной инфузии лёжа. Гипертонический криз, тяжёлая степень артериальной гипертензии, рефрактерная гипертензия: внутривенно 10–50 мг медленно вводят под контролем артериального давления. Управляемое (контролируемое) снижение артериального давления при его повышении во время и/или после хирургической операции: непрерывная инфузия с помощью перфузионного насоса или капельная инфузия используется для поддержания АД на уровне, достигнутом с помощью внутривенного введения. **Побочные реакции:** тошнота, головокружение, головная боль, утомляемость, протеинурия, сердцебиение. Большинство побочных эффектов обусловлено резким падением АД и исчезает через несколько минут после применения препарата. **Особые указания:** нет клинических данных о применении препарата у детей до 18 лет. Полная информация по препарату в инструкции по применению.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.takeda.com.ru.
Рег. уд. МЗ РФ: ЛСР-001751/09. Информация для специалистов здравоохранения. Дата выпуска рекламы: март 2014 г.

SRV02773

Дексалгин®

Декскетопрофен

Скорая помощь при острой боли[1]

Быстрое начало действия[1]

Выраженный обезболивающий эффект[2]

Хороший профиль безопасности[3]

Показания к применению:

- **купирование болевого синдрома различного генеза** (в т. ч. послеоперационные боли, боли при метастазах в кости, посттравматические боли, боли при почечных коликах, альгодисменорея, ишиалгия, радикулит, невралгии, зубная боль);
- **симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата** (в т. ч. ревматоидный артрит, спондилоартрит, артроз, остеохондроз).

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Дексалгин®
2. Peat S, 10th World Congress on Pain 2002, San Diego: 945-P215
3.Zippel, Clin Drug Invest, 2006, 26(9), 517-528

Сокращенная информация по применению препарата Дексалгин®: *Противопоказания:* Повышенная чувствительность к декскетопрофену или другим НПВП или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, другие активные кровотечения, антикоагулянтная терапия; воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения; тяжелые нарушения функции печени; умеренные или тяжелые нарушения функции почек; лечение болевого синдрома при аортокоронарном шунтировании; период после проведения аортокоронарного шунтирования; бронхиальная астма, в т.ч. – в анамнезе; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или др. НПВП; тяжелая сердечная недостаточность; геморрагический диатез или другие нарушения коагуляции; возраст до 18 лет; беременность и и период лактации. Дексалгин® противопоказан для невраксиального введения. *С осторожностью:* ИБС; цереброваскулярные заболевания; сахарный диабет, язвенное поражение ЖКТ в анамнезе; длительное применение НПВП; пожилой возраст (старше 65 лет).
Способ применения и дозы. *Раствор для инъекций:* Дексалгин® предназначен для внутривенного и внутримышечного введения. Рекомендуемая доза для взрослых: 50 мг каждые 8-12 ч. Суточная доза 150 мг. Дексалгин® предназначен для краткосрочного (не более 2-х дней) применения в период острого болевого синдрома. *Таблетки Дексалгин® 25* принимают внутрь во время еды. Рекомендуемая доза для взрослых составляет 12,5 мг (1/2 таблетки) каждые 4 - 6 ч или 25 мг (1 таблетка) каждые 8 ч. Максимальная суточная доза – 75 мг. Курс лечения препаратом не должен превышать 3-5 дней. *Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты при применении препарата Дексалгин®:* для инъекционной формы: боль в месте инъекции, тошнота, рвота. Для таблетированной формы: тошнота, рвота, абдоминальная боль, диспепсия, диарея.

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123317, Москва, Пресненская набережная, д.10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; http://www.berlin-chemie.ru
Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкциях по применению (Дексалгин® от 30.11.11, Дексалгин® 25 от 22.10.12)
Dex.modul утверждено в печать 31.10.2013

БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ