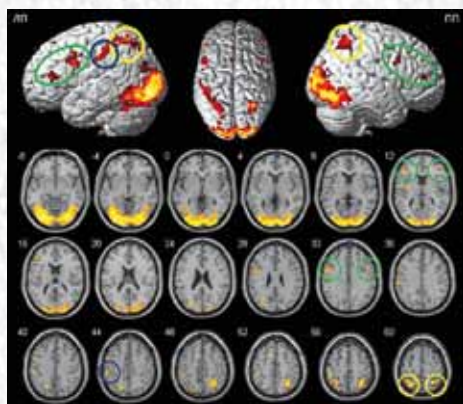


Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

1



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Гемореология и гемостаз при тромболитической терапии
ишемического инсульта
Вегетативная дисфункция и метаболический синдром
Антиоксидантная защита при цереброваскулярной патологии

Технологии

Эндоскопия при патологии головного мозга
фМРТ пищевого поведения

Клинический разбор

Склероз Бало и Бало-подобные синдромы

Научный обзор

Нейропротекция при острых нарушениях мозгового кровообращения
Механизмы гипотермии при гипоксии и ишемии
Диабетическая дистальная полинейропатия

Кафедра

Кафедра неврологии и нейрохирургии ИПО БГМУ

Информация

Итоги конференции «Фундаментальные проблемы нейронаук:
функциональная асимметрия, нейропластичность, нейродегенерация»
Поздравляем с юбилеем!

Главный редактор

М.А. Пирадов — д.м.н., проф., член-корреспондент РАН

Заместители главного редактора

С.Н. Иллариошкин — д.м.н., проф. М.М. Танашян — д.м.н., проф.

Ответственные секретари

Е.В. Гнедовская — к.м.н. В.М. Пивоварова — к.м.н.

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

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

Editor-in-Chief

Professor M.A. Piradov — D.Med.Sci, corresponding member of the Russian Academy of Sciences

Vice Editors

Professor S.N. Illarioshkin — D.Med.Sci Professor M.M. Tanashyan — D.Med.Sci

Executive Editors

E.V. Gnedovskaya — Ph.D. V.M. Pivovarova — Ph.D.

Editorial Board

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

Editorial Council

Professor G.N. Belskaya — D.Med.Sci Professor K.V. Lyadov — D.Med.Sci,
Professor V.P. Chekhonin — D.Med.Sci, corresponding member of the Russian
member of the Russian Academy of Sciences Academy of Sciences
Professor L.A. Chernikova — D.Med.Sci Professor V.V. Mashin — D.Med.Sci
Professor A.I. Fedin — D.Med.Sci Professor V.V. Novikova — D.Med.Sci
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 M.F. Ismagilov — D.Med.Sci Professor S.V. Prokopenko — D.Med.Sci
L.G. Khaspekov — D.Biol.Sci Professor V.I. Shmyrev — D.Med.Sci
Professor L.B. Likhterman — D.Med.Sci Professor A.A. Skoromets — D.Med.Sci,
Professor S.A. Limborskaya — D.Med.Sci member of the Russian Academy of Sciences
Professor I.D. Stolyarov — D.Med.Sci

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

Том 9. № 1 2015
www.annaly-nevrologii.ru

УЧРЕДИТЕЛИ: ФГБНУ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ» 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, верстка: А.А. Виноградова, редакторы: М.И. Лаптева, С.М. Сосновская, технический редактор: А.В. Калгушкина.
Россия, 125130 Москва, 4-й Новоподмосковный пер., д. 4. Тел.: +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.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Подписка в редакции и на сайте. Подписной индекс в каталоге «Пресса России»: 11878 (на год), 29662 (на полгода).

На 1-й с. обложки: рис. 1 из статьи Е.И. Кремневой и др. (с. 34)

В номере:

Оригинальные статьи

4

Клиническая неврология

Показатели гемореологии и гемостаза у пациентов с ишемическим инсультом на фоне тромболитической терапии

М.Э. Гафарова, М.А. Домашенко, Д.З. Коробкова, М.Ю. Максимова, М.А. Лоскутников, А.А. Шабалина, М.В. Костырева, Р.Н. Коновалов
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Вегетативная дисфункция у больных с цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома

12

А.В. Чацкая, О.С. Корепина, В.В. Гнездицкий, М.М. Танащян
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Система антиоксидантной защиты на начальных стадиях хронической цереброваскулярной патологии

20

Е.В. Гнедовская, А.А. Логвиненко, О.С. Андреева, М.А. Кравченко, Г.В. Горностаева, Т.Н. Федорова, Е.В. Ощепкова, Ю.Я. Варакин
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Технологии

25

Эндоскопическое удаление внутричерепных кровоизлияний и фенестрация симптоматических арахноидальных кист головного мозга

А.О. Гуца, С.О. Арестов, М.С. Семенов, Л.Т. Лепсверидзе
ФГБНУ «Научный центр неврологии», ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России (Москва)

фМРТ-картирование алиментарных функциональных зон головного мозга

32

Е.И. Кремнева, А.С. Суслин, А.Н. Говорин, М.В. Кротенкова, М.М. Танащян, М.А. Пирадов
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Клинический разбор

37

Склероз Бало и Бало-подобные синдромы: диагностика и лечение

А.А. Воробьева, Р.Н. Коновалов, М.В. Кротенкова, А.В. Переседова, М.Н. Захарова
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Научный обзор

41

Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях:
поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения?
Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения

М.А. Пирадов, М.М. Танамян, М.А. Домашенко, Д.В. Сергеев, М.Ю. Максимова
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Механизмы воздействия индуцированной гипотермии
на патофизиологические каскады церебрального повреждения
и репарации при гипоксии и ишемии

51

К.А. Попугаев, А.А. Хуторенко
ФГБНУ «НИИ Нейрохирургии имени акад. Н.Н. Бурденко», МГУ имени М.В. Ломоносова,
факультет биоинженерии и биоинформатики (Москва)

Диабетическая дистальная полинейропатия. Обзор современных рекомендаций

60

В.Б. Бреговский, В.Н. Храмин, И.Ю. Демидова, И.А. Строков, И.В. Гурьева
ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России (Санкт-Петербург);
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва);
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва);
ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Минтруда России;
ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России (Москва)

Кафедра

69

Кафедра неврологии и нейрохирургии Института
последипломного образования Башкирского государственного
медицинского университета: современность и перспективы

Л.Б. Новикова, А.П. Акопян

Информация

72

Итоги конференции «Фундаментальные проблемы нейронаук:
функциональная асимметрия, нейропластичность, нейродегенерация»

Ф.В. Фокин

Поздравляем с юбилеем!

74

Показатели гемореологии и гемостаза у пациентов с ишемическим инсультом на фоне тромболитической терапии

М.Э. Гафарова, М.А. Домашенко, Д.З. Коробкова, М.Ю. Максимова, М.А. Лоскутников, А.А. Шабалина,
М.В. Костырева, Р.Н. Коновалов

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Дизрегуляция гемостаза и гемореологические нарушения являются универсальным звеном патогенеза ишемического инсульта (ИИ). Нами проведено детальное исследование системы гемостаза, агрегационной активности тромбоцитов и кинетики агрегации и дезагрегации эритроцитов в динамике ИИ, в т.ч. при проведении тромболитической терапии в сопоставлении с оценкой неврологической симптоматики, функционального исхода и данных нейровизуализации. Установлено повышение агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с атеротромботическим инсультом, ассоциированное с выраженностью неврологического дефицита, величиной очага ишемии и области гипоперфузии. Показано повышение прочности эритроцитарных агрегатов у пациентов в первые сутки ИИ, коррелировавшее с улучшением функционального исхода, причем данная закономерность была наиболее выраженной при проведении тромболитической терапии, а также была связана с уменьшением очага ишемии по данным МРТ.

Ключевые слова: гемостаз, гемореология, ишемический инсульт, тромболитическая терапия, агрегация эритроцитов.

Введение

Во всем мире ишемический инсульт является лидирующей причиной стойкой инвалидизации и длительных сроков госпитализации, что наносит несомненный экономический и социальный ущерб [6, 22]. В основе патогенеза ИИ лежит нарушение кровоснабжения головного мозга — при снижении кровотока (вне зависимости от его причины) ниже критического уровня (так называемой гипоперфузии) в определенном участке мозга возникает недостаток глюкозы и кислорода, необходимых для нормального функционирования нейронов. При прогрессировании снижения кровотока менее 10 мл/100 гр*мин [23] или длительном пребывании в состоянии критической ишемии нарушается целостность клеточных мембран, что приводит к гибели нейронов в этой области (так называемое ядро ишемии) [5]. Область, окружающая эту зону и кровоснабжаемая в пределах верхнего порога нарушения электрической функции (функционального порога) и нижнего порога нарушения функции ионных каналов мембраны, «энергетической гибели» (порога инфаркта), обозначается как ишемическая «полутень», или пенумбра [12]. Так как эта область может полностью функционально восстановиться при возобновлении кровотока в ней в пределах определенного времени [15], то выявление этой области пенумбры чрезвычайно важно при определении показаний к экстренной реперфузионной терапии.

Эффективность распределения кислорода и питательных веществ определяется состоянием микроциркуляторного русла (МЦР). В патогенезе ишемии головного мозга, в т.ч. в формировании ядра ишемии и ишемической «полутени», особую значимость имеют микроциркуляторные нарушения [16]. В экспериментальных исследованиях было показано, что при ишемии мозга можно визуально наблюдать замедление и

ухудшение кровотока в микрососудах [20]. Среди причин окклюзии микрососудов при ишемии головного мозга выделяют такие факторы, как наличие в них мелких тромбов, агрегатов клеток крови, активацию процессов коагуляции, изменение лейкоцитарно-тромбоцитарных взаимодействий, воспалительные и иммунные реакции [14]. Более того, высказывается мнение, что эффективность реперфузионной терапии (в частности, системного тромболизиса) при инсульте определяется не только восстановлением кровотока в крупном сосуде, но и сопутствующим улучшением движения крови по МЦР [20].

Состояние микроциркуляции во многом зависит от реологических свойств крови [27]. В частности, параметры кинетики агрегации и деформируемости эритроцитов во многом определяют кровоток по МЦР, в т.ч. и в условиях ишемии мозга [19]. В то же время дизрегуляция гемостаза и ухудшение реологических свойств крови являются универсальным звеном патогенеза ишемического инсульта [2, 3, 8–10, 29]. При этом ухудшение реологических свойств крови и гемостатическая активация находятся в определенной связи с тяжестью ИИ, а также прогнозом его течения [3, 8–11].

Вместе с тем в настоящее время связь гемореологических изменений и нарушений микроциркуляции с клинической картиной заболевания остается во многом неясной. К тому же в литературе практически не представлено экспериментальных или клинических работ, оценивающих гемореологические характеристики при проведении тромболитической терапии.

Целью настоящей работы было исследовать состояние системы гемостаза и параметры агрегации и дезагрегации эритроцитов при ИИ в динамике, в т.ч. при проведении тромболитической терапии.

Материалы и методы

В основную группу вошло 70 пациентов с ИИ в возрасте от 32 до 76 лет (61 [54; 69] год, 48 (69%) мужчин и 22 (31%) женщины), поступивших в клинику Научного центра неврологии (НЦН) в первые 4,5 ч от момента развития неврологической симптоматики, которым в соответствии с отечественными методическими рекомендациями [4, 7], рекомендациями Американской ассоциации кардиологов и инсульта [21], а также Европейской организации по изучению инсульта [18] проводилась системная тромболитическая терапия (ТЛТ) рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (альтеплазой) в дозе 0,9 мг/кг (не более 90 мг); 10% препарата вводилось в/в струйно в течение 1 мин, остальные 90% препарата – в/в капельно в течение 1 ч.

Критериями включения пациентов в основную группу являлись: время от начала инсульта – не более 4,5 ч; возраст – от 18 до 80 лет; подтверждение наличия очага ишемии и отсутствия кровоизлияния по данным нейровизуализации; величина очага менее 1/3 бассейна СМА; оценка по шкале NIHSS – от 5 до 25 баллов; уровень гликемии – от 2,7 до 22 ммоль/л на момент выполнения тромболитической терапии; МНО – не выше 1,7 при применении антикоагулянтов; получение письменного информированного согласия больного или его родственников на проведение системного тромболизиса.

В группу сравнения вошли 63 пациента с ИИ в возрасте от 27 до 79 лет (67 [58; 73] лет, 31 (49%) мужчина и 32 (51%) женщины), поступившие в клинику НЦН, которым ТЛТ не проводилась.

Критериями включения пациентов в контрольную группу являлись: время от начала инсульта – не более 7 сут; возраст – от 18 до 80 лет; подтверждение наличия очага ишемии и отсутствия кровоизлияния по данным нейровизуализации; величина очага менее 1/3 бассейна СМА; оценка по шкале NIHSS – от 5 до 25 баллов.

Всем пациентам, как контрольной, так и основной группы, проводилась терапия ИИ в соответствии с международными и отечественными рекомендациями: гемодилюция, гипотензивная терапия, антиагрегантная терапия препаратами ацетилсалициловой кислоты (у пациентов после системного тромболизиса – спустя 24 ч от развития симптоматики, в группе сравнения – с момента поступления), антикоагулянтная терапия препаратами из группы низкомолекулярных гепаринов (всем пациентам со значительно выраженными двигательными нарушениями спустя 48 ч ИИ для профилактики тромбоэмболических осложнений) и пероральными антикоагулянтами (пациентам с кардиоэмболическим инсультом спустя 7–14 сут в зависимости от величины инфаркта мозга), нейрометаболическая терапия, статины, ранняя реабилитация.

Определение патогенетического подтипа ИИ проводилось по результатам детального клинко-инструментального обследования в соответствии с классификацией и методическими рекомендациями, разработанными в НЦН [7].

Степень выраженности неврологической симптоматики оценивалась по шкале инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS) при поступлении пациента, а так-

же в динамике: у пациентов после тромболизиса непосредственно после проведения ТЛТ, через 1 ч после нее, а также через 24 ч, на 7-е и 21-е сут пациентам обеих групп. Степень функциональных нарушений оценивалась при поступлении и на 21-е сут после инсульта по индексу повседневной активности Бартела (ИБ) и модифицированной шкале Рэнкина (mRS).

Для проведения лабораторных исследований у пациентов производился забор крови из локтевой вены в пластиковые пробирки для вакуумного забора крови Vacuette (GreinerBio-One, Австрия). В основной группе забор крови проводили в момент поступления пациента до проведения тромболитической терапии, далее натощак утром на 1-е, 7-е и 21-е сут. В контрольной группе забор крови производили при поступлении пациента, далее на 1-е, 7-е и 21-е сут. Все лабораторные анализы выполнялись сразу после взятия крови.

Исследование агрегации тромбоцитов (под воздействием индукторов – адреналина и АДФ), проводилось по методу G. Born [13], усовершенствованному J. O'Brien [24], при воздействии АДФ в конечной концентрации $1,2 \cdot 10^{-6}$ мМ (АТ-АДФ) и адреналина в концентрации $6,2 \cdot 10^{-6}$ мМ (АТ-Адр) на агрегометре Алат 2 (Biola Ltd., Россия).

Исследование основных показателей гемостаза – уровня фибриногена (по методу Клауса), международного нормализованного отношения (МНО), протромбинового времени (АЧТВ), антитромбина III (АТ III) – проводились иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом коагулометре ACL 9000 (Instrumentation Laboratory, США, реагенты той же фирмы). Гематокрит определяли путем центрифугирования на гематокритной центрифуге Heraeuspicco (Thermo Fisher, Германия).

Параметры кинетики агрегации и дезагрегации эритроцитов, а также их деформируемость, исследовались на лазерном оптическом ротационном клеточном анализаторе LORCA (Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyzer, Mechatronicsthe, Нидерланды). При регистрации обратного светорассеяния в ходе спонтанной агрегации эритроцитов определяли амплитуду агрегации эритроцитов (Аmp, условные единицы), время образования «монетных столбиков» эритроцитов (Tf, сек), время образования трехмерных эритроцитарных агрегатов (Ts, сек), а также индекс агрегации (AI) – параметр, характеризующий агрегационный процесс в целом. В ходе программы реитерации определяли показатель прочности эритроцитарных агрегатов (γ -dis, сек⁻¹), т.е. пороговую скорость, при которой достигнута полная дезагрегация и не образуются новые агрегаты. Методом экацитометрии оценивали деформируемость эритроцитов в сдвиговом потоке, определяя степень деформируемости эритроцитов DImax при максимальной скорости сдвига [17].

Нейровизуализация проводилась всем пациентам на магнитно-резонансном томографе Magnetom Symphony (Siemens, Германия) с величиной магнитной индукции 1,5 Тесла: использовались режимы T1, T2, T2*-ВИ, FLAIR, а также диффузионно-взвешенная МРТ (ДВ-МРТ) головного мозга. Величину необратимых ишемических изменений оценивали по изображениям в режиме ДВ-МРТ (b=1000) в момент поступления, а также в динамике на 2–3 сут. Измерение производилось путем выделения

среза с максимальным диаметром очага ишемии и последующим вычислением его площади в мм². Площадь инфаркта определяли на 21-е сут по изображению, полученному в режиме FLAIR в мм² на срезе с наибольшей величиной очага.

Для визуальной и количественной оценки области гипоперфузии, соответствующей ишемической «полутени», определения ее функционального состояния в динамике ИИ пациентам проводилась КТ-перфузия головного мозга на мультиспиральном 16-срезовом компьютерном томографе Philips Brilliance 16P (Royal Philips Electronics, Нидерланды) при поступлении, на 2–3-и и 21-е сут заболевания. На основании исследования КТ-перфузии определяли площадь инфаркта (по данным CBV-карт, область снижения CBV – менее 2 мл/100 г, в мм²) и площадь «пенумбры» (по данным карт МТТ и CBV, область гипоперфузии определяли как зону несоответствия площади сниженного МТТ и нормального CBV, в мм²). Далее на основании полученных данных нейровизуализации оценивали отношение площади инфаркта на ДВ-МРТ на 1 сут к площади инфаркта по ДВ-МРТ на 3-и и 21-е сут ($S_{DWI,1}/S_{DWI,3}$ и $S_{DWI,1}/S_{DWI,21}$), отражающие динамику размеров инфаркта, а также отношение площади ядра инфаркта к сумме площадей пенумбры и ядра инфаркта по данным КТ-перфузии на 1-е, 3-и и 21-е сут ($S_{C,1}/S_{ISC,1}$, $S_{C,3}/S_{ISC,3}$ и $S_{C,21}/S_{ISC,21}$), отражающие степень нарушения перфузий.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft). Для количественной оценки данных рассчитывались описательные статистические показатели с вычислением абсолютного и относительного (процент) количества пациентов, медианы, 25% и 75%-го квартилей (Me[25%, 75%]). При сравнении групп пациентов применялись непараметрические методы оценки данных: критерий Фридмана при сравнении трех и более связанных признаков, критерий Вилкоксона при сравнении двух связанных признаков, критерий Краскела-Уоллеса при сравнении трех и более несвязанных признаков, критерий Манна-Уитни при сравнении двух несвязанных между собой признаков. Для сравнения частот бинарного признака в двух независимых группах проводился анализ таблиц 2×2 с вычислением критерия χ^2 . Для анализа связи признаков применялся непараметрический метод Спирмена с определением коэффициента корреляции r .

Результаты работы

Клиническая характеристика пациентов обеих групп представлена в табл. 1.

Таким образом, пациенты обеих групп были сопоставимы по сопутствующим заболеваниям (за исключением хронической сердечной недостаточности, которая была диагностирована чаще в основной группе). Вместе с тем группы отличались по демографическим показателям: пациенты контрольной группы были старше, распределение по полу было также неравномерным. Подобные различия могут быть объяснены относительно небольшой выборкой включенных в исследование пациентов, а также невозможностью рандомизационного подхода при их наборе.

Распределение пациентов по патогенетическим подтипам представлено на рис. 1.

таблица 1: Клиническая характеристика обследованных пациентов (значения p приведены для критерия Манна-Уитни* и для критерия χ^2 **).

Признак	Основная группа	Контрольная группа	Значение p
Возраст	61 [54; 69]	67 [58; 73]	0,027*
Соотношение по полу (мужчины/женщины)	48/22	31/32	0,023**
Анамнестические сведения	Количество больных (%)		Значение p
	Основная группа	Контрольная группа	
Курение	25 (36%)	21 (34%)	0,773**
Злоупотребление алкоголем	14 (20%)	8 (13%)	0,258**
Артериальная гипертония	61 (87%)	57 (90%)	0,438**
Атеросклероз МАГ	56 (80%)	44 (70%)	0,176**
Сочетание артериальной гипертонии и атеросклероза МАГ	50 (71%)	39 (62%)	0,053**
Дисциркуляторная энцефалопатия	50 (71%)	42 (68%)	0,553**
Перенесенные нарушения мозгового кровообращения в анамнезе	9 (13%)	9 (14%)	0,810**
Мерцательная аритмия	27 (39%)	21 (33%)	0,520**
Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе	22 (31%)	20 (32%)	0,16**
Хроническая сердечная недостаточность	25 (36%)	15 (24%)	0,010**
Сахарный диабет	10 (15%)	16 (25%)	0,107**
Ожирение	19 (27%)	18 (29%)	0,936**

В основной группе было больше пациентов с кардиоэмболическим и меньше пациентов с лакунарным подтипом инсульта, однако статистической значимости эти различия не достигли: $p=0,618$ (кардиоэмболический подтип), $p=0,072$ (лакунарный инсульт) для теста χ^2 .

При поступлении степень выраженности неврологической симптоматики в основной группе была большей – 14,5 [11; 17], чем в группе сравнения – 9 [6; 13] ($p<0,001$ для теста Манна-Уитни). Несмотря на это, восстановление после тромболитической терапии проходило более быстрыми темпами, особенно в первые сутки заболевания; уже к 7-м сут обследованные группы пациентов не различались по выраженности неврологической симптоматики (рис. 2, табл. 2). Следует отметить, что выраженность неврологической симптоматики в основной группе в сравнении с контрольной группой была наиболее высока у пациентов с атеротромботическим подтипом инсульта, что выражалось в более высокой оценке по шкале NIHSS ($p<0,001$), у пациентов с другими уточненными подтипами ИИ таких различий выявлено не было.

Выраженность неврологической симптоматики у пациентов основной группы была сопряжена с данными ней-

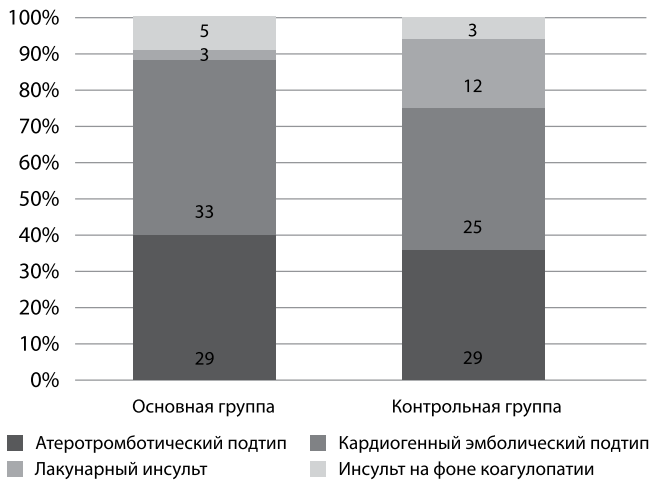


рис. 1. Распределение обследованных пациентов по подтипам ишемического инсульта.

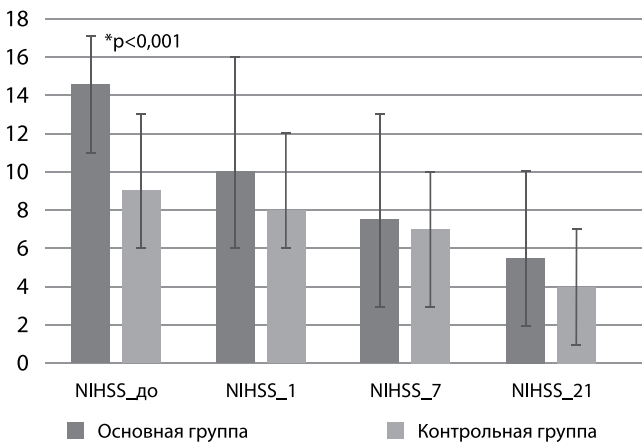


рис. 2. Динамика оценки обследованных пациентов по шкале NIHSS. NIHSS_до – оценка по шкале NIHSS при поступлении (в первые сутки инсульта); NIHSS_1 – оценка по шкале NIHSS через 24 ч после развития инсульта; NIHSS_7 – оценка по шкале NIHSS на 7-е сут; NIHSS_21 – оценка по шкале NIHSS на 21-е сут.

таблица 2: Функциональный исход (mRS, модифицированная шкала Рэнкина) у пациентов основной и контрольной групп на 21-е сут и индекс Бартела на 1-е и 21-е сут (значения p приведены для критерия Манна-Уитни* и для критерия χ^2 **).

Оценка по шкалам	Основная группа (N=70)	Контрольная группа (N=63)	Значение p
Оценка по mRS 0-2 (N/%)	37 (53%)	37 (59%)	0,717**
mRS 3-5(N/%)	29 (41%)	22 (35%)	0,607**
mRS 6 (летальный исход) (N/%)	6 (8,6%)	4 (6,3%)	0,623**
mRS, баллы	3 [2; 4]	2 [1; 3]	0,158*
Индекс Бартела на 1 сут	20 [15; 25]	35 [20; 60]	<0,001*
Индекс Бартела на 21 сут	90 [45; 95]	80 [50; 95]	0,407*

ровизуализации: так, у пациентов основной группы при поступлении была значимо больше площадь «ядра» инфаркта (в основной группе 887 [435; 2464] cm^2 в сравнении с контрольной группой 0 [0; 900] cm^2 , $p<0,001$) и отмечалась тенденция к большей площади ишемии (в основной группе 3392 [1118; 4364] cm^2 в сравнении с контрольной группой 984 [150; 3349] cm^2 , $p=0,055$).

Результаты исследования системы гемостаза и гемореологические показатели у обследованных пациентов представлены в табл. 3.

Как видно из представленной таблицы, при сравнении гемостатических показателей в основной группе выявлено статистически достоверное снижение уровня фибриногена и антитромбина III по сравнению с контрольной группой. При анализе в зависимости от подтипа ИИ удалось продемонстрировать, что в основном эти различия касались подгруппы с атеротромботическим инсультом – в ней пациенты основной группы имели значимо более низкий уровень фибриногена ($p=0,0006$, тест Манна-Уитни) по сравнению с пациентами контрольной группы.

При оценке тромбоцитарного звена гемостаза выявлено статистически значимое повышение агрегационной активности тромбоцитов в основной группе по сравнению с контрольной группой. При оценке по подтипам инсульта выяснилось, что значимое повышение уровня АТ-Адр при поступлении в основной группе в сравнении с контрольной было обусловлено его повышением именно в подгруппе атеротромботического инсульта.

Так как всем пациентам назначали антитромбоцитарные препараты, а пациентам с кардиоэмболическим инсультом позже – антикоагулянтные препараты, то динамику активности агрегации тромбоцитов оценивали только среди пациентов с некардиоэмболическим ИИ. В динамике отмечалось нивелирование различий по АТ-Адр к первым суткам

таблица 3: Показатели гемореологии и гемостаза при поступлении у обследованных пациентов (значения p приведены для критерия Манна-Уитни).

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	Значение p
Фибриноген, г/л	3,4 [2,7; 3,7]	4,4 [3,7; 5,2]	0,003
МНО	1,1 [1,0; 1,3]	1,1 [1,0; 1,1]	0,124
Протромбиновое время, сек	13,3 [12,1; 14,7]	12,5 [11,9; 13,2]	0,201
АЧТВ, сек	24,9 [23,8; 27,7]	29,1 [26,5; 31,0]	0,003
Антитромбин III, %	82,0 [30,0; 97,0]	107,0 [91,0; 116,0]	<0,001
АТ-АДФ, %	51,0 [42,0; 53,0]	34,0 [20,0; 50,0]	0,005
АТ-Адр, %	53,0 [45,0; 62,0]	36,0 [21,0; 47,0]	0,019
Ts, сек	4,3 [2,3; 6,4]	4,2 [2,2; 8,6]	0,897
Tf, сек	33,0 [30,8; 42,0]	28,1 [17,4; 45,2]	0,483
AI	48,5 [33,0; 60,4]	53,6 [44,5; 62,9]	0,623
γ -dis, сек^{-1}	165,0 [140,0; 210,0]	145,0 [100,0; 185,0]	0,262
DI _{max}	0,4 [0,4; 0,5]	0,4 [0,4; 0,5]	0,810

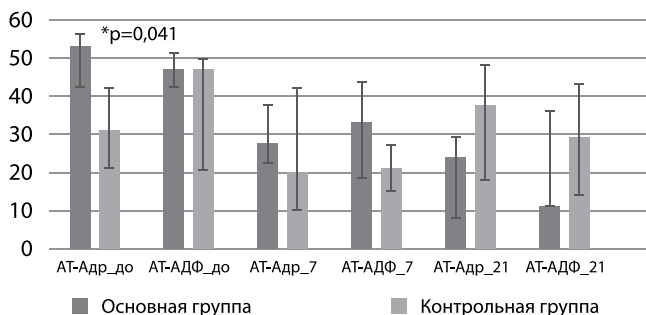


рис. 3: Динамика активности агрегации тромбоцитов под влиянием адреналина и АДФ в основной и контрольной группах.

после ТЛТ среди пациентов основной и контрольной групп ($p=0,682$ при сравнении этого показателя на 1-е сут). К 21-м сут отмечалось некоторое снижение показателей агрегации тромбоцитов в основной группе относительно контрольной группы, однако статистической значимости оно не достигло.

Параметры кинетики агрегации и дезагрегации эритроцитов не различались в основной и контрольной группах. Вместе с тем у пациентов контрольной группы с кардиоэмболическим ИИ оказалась повышенной амплитуда агрегации эритроцитов при поступлении ($p=0,015$, тест Манна-Уитни) в сравнении с пациентами основной группы с кардиоэмболическим ИИ, с 1-х суток пребывания в стационаре это различие исчезало.

При оценке корреляционных связей между показателями гемостаза и клинической оценкой по шкале NIHSS и функциональным исходом (оценка по BI и mRS на 21-е сут) выявлена положительная корреляционная связь ($r=0,673$, $p=0,023$) между уровнем фибриногена при поступлении и выраженностью неврологической симптоматики по NIHSS после проведения ТЛТ у пациентов с атеротромботическим ИИ (рис. 4). Других корреляционных связей между гемостатическими показателями и клиническими данными выявить не удалось как в основной, так и в контрольной группах.

Для основной группы была выявлена значимая отрицательная связь средней степени между показателем AT-Адр на первые сутки и индексом Бартела как на 1-е сут ($r=-0,349$, $p=0,028$), так и на 21-е сут ($r=-0,395$, $p=0,031$) (рис. 5).

Для основной группы была выявлена отрицательная корреляционная связь между показателем прочности эритроцитарных агрегатов на 1-е сут и выраженностью неврологической симптоматики по шкале NIHSS после ТЛТ ($r=-0,671$, $p=0,043$), на 1-е ($r=-0,760$, $p=0,007$), 7-е ($r=-0,769$, $p=0,006$) и 21-е сутки ($r=-0,856$, $p<0,001$) ИИ, а также функциональным исходом по mRS на 21-е сут ИИ ($r=-0,703$, $p=0,016$) (рис. 6).

Для контрольной группы была определена связь между амплитудой агрегации на 1-е сут и оценкой по шкале NIHSS на 21-е сут ($r=0,667$, $p=0,004$), а также отрицательная корреляционная связь между показателем прочности эритроцитарных агрегатов при поступлении и баллом по шкале mRS на 21-е сут ($r=-0,531$, $p=0,034$) (рис. 7). Остальные параметры кинетики эритроцитов не коррелировали с клиническими данными как в основной, так и в контрольной группах.

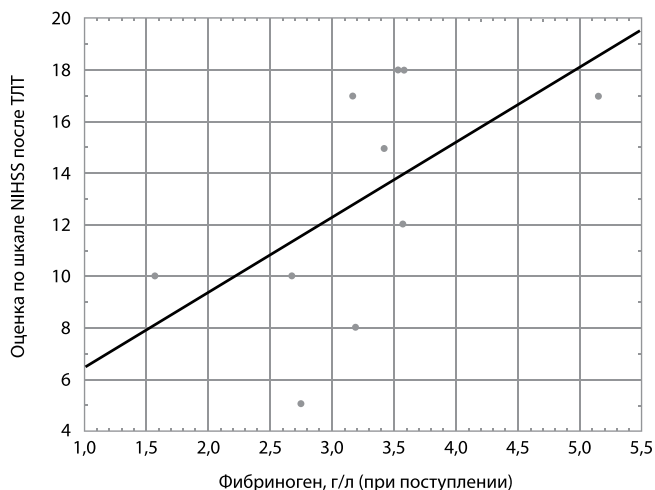


рис. 4: Корреляция тяжести неврологических нарушений по шкале NIHSS после проведения ТЛТ и уровня фибриногена при поступлении у пациентов с атеротромботическим подтипом ИИ ($r=0,673$, $p=0,023$).

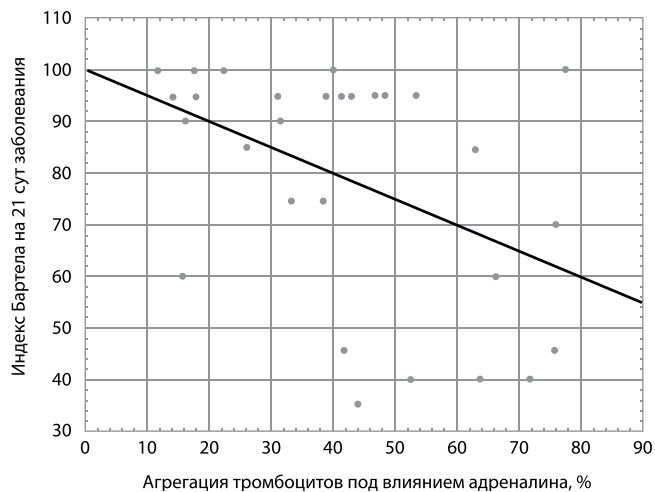


рис. 5: Корреляция индекса Бартела на 21-е сут заболевания и агрегации тромбоцитов под влиянием адреналина на 1-е сут у пациентов основной группы ($r=-0,395$, $p=0,031$).

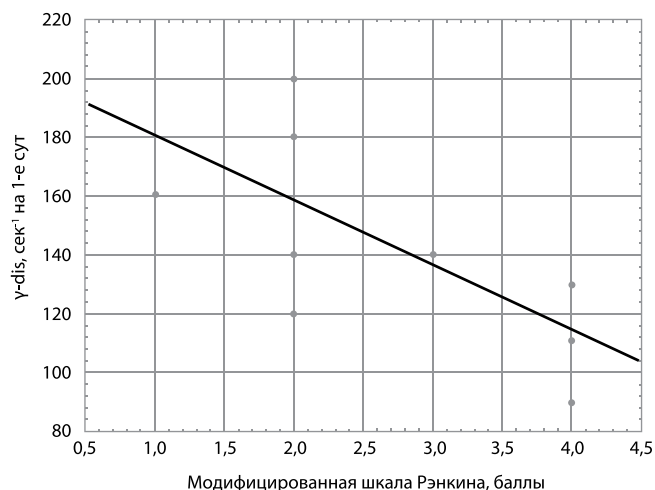


рис. 6: Корреляция оценки функционального исхода по модифицированной шкале Рэнкина на 21-е сут заболевания и прочности эритроцитарных агрегатов γ -дис на 1-е сут у пациентов основной группы ($r=-0,703$, $p=0,016$).

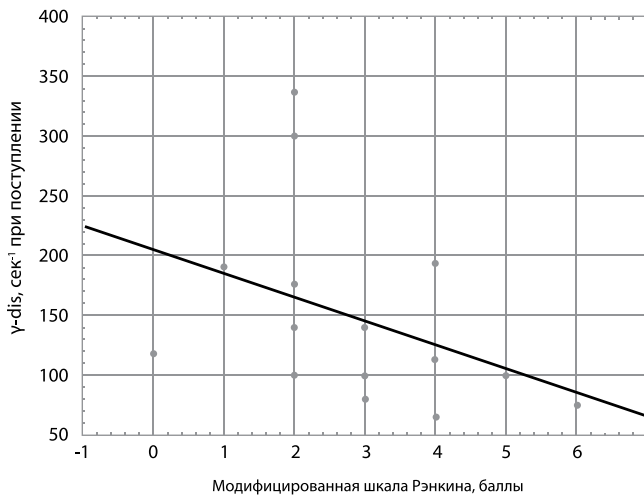


рис. 7: Корреляция оценки функционального исхода по модифицированной шкале Рэнкина на 21-е сут заболевания и прочности эритроцитарных агрегатов γ -dis при поступлении у пациентов контрольной группы ($r=-0,531$, $p=0,034$).

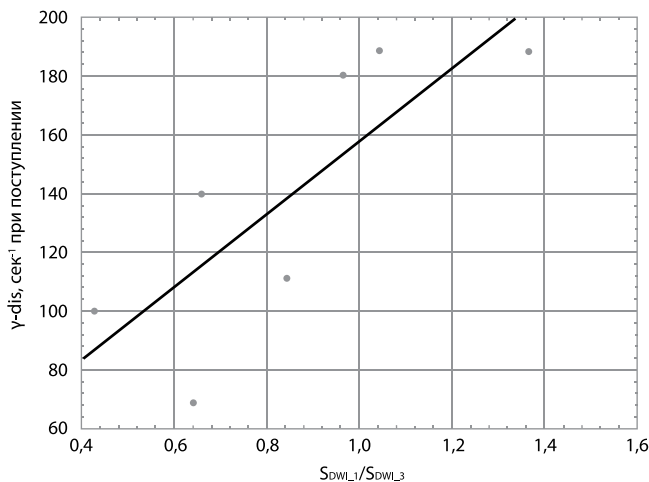


рис. 8: Корреляция отношения площади очага на 1-е сут к площади очага на 3-и сут по данным ДВ-МРТ и прочности эритроцитарных агрегатов γ -dis при поступлении у пациентов основной группы ($r=0,836$, $p=0,003$).

Кроме того, для основной группы оказалось, что повышение показателя прочности эритроцитарных агрегатов при поступлении коррелировало со степенью уменьшения объема очага по ДВ-МРТ с первых по третьи сутки ($r=0,836$, $p=0,003$) (рис. 8).

Обсуждение

Пациенты, которым был проведен тромболизис, отличались более выраженным неврологическим дефицитом при поступлении, однако темпы их восстановления оказались более быстрыми, чем у пациентов контрольной группы — к 21-м сут разница в неврологическом дефиците нивелировалась, что подтверждает клиническую эффективность данного метода реперфузии. Более того, процент пациентов, достигших хорошего функционального исхода, оцененного по модифицированной шкале Рэнкина, у пациентов, которым выполнялся системный тромболизис, был выше, чем в группе контроля, несмотря на изначально более тяжелую выраженность неврологической симптоматики, что полностью соответствует как собственному [1], так

и международному [21] опыту использования альтеплазы в терапии ИИ.

Следует отметить, что как у пациентов основной, так и контрольной группы, выраженность неврологической симптоматики при поступлении коррелировала с данными нейровизуализации: большая величина «ядра» инфаркта (оцениваемая по площади изменений при КТ-перфузии) и его отношения к области гипоперфузии (S_{C1}/S_{ISC1}) были выявлены у пациентов с более тяжелым неврологическим дефицитом.

Фундаментальными работами коллектива НЦН ранее были продемонстрированы однонаправленные изменения системы гемостаза в сторону гемостатической активации при различных подтипах ИИ [9–11]. Полученные нами данные подтверждают указанные тенденции. Так, несмотря на то, что у обследованных пациентов не было выявлено значимой гиперфибриногемии, что было показано ранее [28], повышение уровня фибриногена коррелировало с выраженностью неврологической симптоматики у пациентов с атеротромботическим инсультом.

Не менее значимой корреляционной связью можно считать ассоциацию степени неврологического дефицита с повышенной агрегацией тромбоцитов при воздействии таких ее индукторов, как адреналина и АДФ, что вместе с гиперфибриногемией может указывать на превалирование активации тромбоцитарного звена гемостаза в запущенных процессах нарушения микроциркуляции при атеротромботическом ИИ. Связь между хорошим функциональным исходом и меньшими показателями агрегационной активности тромбоцитов отмечалась в обеих группах, однако в основной группе прослеживалось более убедительное уменьшение параметров активации тромбоцитов при регрессе неврологической симптоматики. Не исключено, что тромболитическая терапия, оказывающая системное воздействие, модулирует возможности сосудистого русла в сторону антикоагулянтных свойств.

Полученные изменения кинетики агрегации и дезагрегации эритроцитов также уже были отмечены ранее — повышение степени агрегации эритроцитов и сопутствующее нарастание неврологической симптоматики описывали в работах Танащян М.М. и соавт. [9, 11]. При анализе наших данных было выявлено повышение устойчивости эритроцитарных агрегатов у пациентов с лучшим функциональным исходом, причем эта связь оказалась более выраженной у пациентов после тромболитической терапии. Показатель устойчивости эритроцитарных агрегатов не считается однозначным — с одной стороны, его повышение должно сопровождаться ухудшением дезагрегации эритроцитарных агрегатов и их прохождения по МЦР. С другой стороны, гиперагрегация, по мнению ряда авторов, может являться компенсаторным механизмом, способствуя формированию истощенного слоя плазмы, снижению энергетических затрат на прохождение эритроцитарных агрегатов и улучшению гемодинамики в МЦР [25, 26]. Более того, интенсивное образование «монетных столбиков» может усиливать отсечение лейкоцитов к стенке капилляра и таким образом интенсифицировать защитные реакции [25].

К настоящему моменту в литературе не было представлено данных о клиническом значении подобного эффекта при инсульте. Однако не исключено, что повышение устой-

чивости эритроцитарных агрегатов при ИИ характеризует улучшение микрососудистой гемодинамики, объясняет отсутствие увеличения ишемического очага в ткани мозга и благоприятный исход. Показательно, что связь между перечисленными параметрами более выражена у пациентов после тромболитической терапии, которая, по-видимому, эффективна не только вследствие реканализации окклюзированной артерии, но и за счет системного воздействия на микроциркуляцию.

Таким образом, изучение и мониторинг показателей гемореологии и гемостаза являются чрезвычайно важными как в отношении понимания эффективности реперфузионных методов лечения ИИ, так и влияния их на функциональный прогноз.

Работа поддержана грантом Президента Российской Федерации по государственной поддержке научных школ НШ 6088.2014.7.

Список литературы

1. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Лоскутников М.А. и др. Механизмы реперфузии при внутривенной тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2012; 4: 53–58.
2. Домашенко М.А., Танащян М.М., Кистенев Б.А. и др. Коагулопатия и повторные ишемические нарушения мозгового кровообращения. Атмосфера. Нервные болезни 2005; 3: 36–40.
3. Максимова М.Ю., Суслина З.А., Ионова В.Г. Гемореология и гемостаз в остром периоде лакунарного инсульта. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007; 12: 4–7.
4. Рекомендации по проведению тромболитической терапии у больных с ишемическим инсультом. МГУ, Клинич. рекоменд. М., 2014.
5. Суслина З.А. Ишемический инсульт: принципы лечения в остром периоде. Атмосфера. Нервные болезни 2004; 1: 14–18.
6. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2007; 1 (2): 22–28.
7. Суслина З.А., Пирадов М.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
8. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Медицинская книга, 2005.
9. Танащян М.М. Гемостаз, гемореология и атромбогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии. Анн. клинич. и эксперим. неврологии 2007; 2: 29–33.
10. Танащян М.М., Омельченко Н.Г., Лагода О.В. и др. Ишемический инсульт у пациента молодого возраста на фоне нарушения реологических свойств крови. Атмосфера. Нервные болезни. 2007; 4: 31–36.
11. Танащян М.М., Орлов С.В., Домашенко М.А. и др. Метаболический синдром и ишемический инсульт. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2007; 3: 5–11.
12. Astrup J., Siesjö B.K., Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. Stroke. 1981; 12 (6): 723–725.
13. Born G.V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. Nature. 1962. 9; 194: 927–929.
14. Dalkara T., Arsava E.M. Can restoring incomplete microcirculatory reperfusion improve stroke outcome after thrombolysis? J Cereb Blood Flow Metab. 2012. 32 (12): 2091–2099.
15. del Zoppo G.J., Sharp F.R., Heiss W-D. et al. Heterogeneity in the penumbra Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2012. 32, 1677–1698.
16. del Zoppo G.J., Mabuchi T. Cerebral microvessel responses to focal ischemia. J Cereb Blood Flow Metab. 2003. 23 (8): 879–894.
17. Dobbe J.G., Streekstra G.J., Strackee J. et al. Syllactometry: the effect of aggregometer geometry in the assessment of red blood cell shape recovery and aggregation. IEEE Trans Biomed Eng. 2003. 50 (1): 97–106.
18. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. Cerebrovascular Diseases. 2008. 25 (5): 457–507.
19. Gaehtgens P., Marx P. Hemorheological aspects of the pathophysiology of cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab. 1987. 7 (3): 259–265.
20. Ginsberg M.D. Visualizing the cortical microcirculation in patients with stroke. Crit Care Med. 2011. 39 (5): 1228–1230.
21. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association. American Stroke Association Stroke. 2013. 44 (3): 870–947.
22. Kim A.S., Johnston S.C. Temporal and geographic trends in the global stroke epidemic. Stroke. 2013: S123–S125.
23. Moustafa R.R., Baron J.-C. Pathophysiology of ischaemic stroke: insights from imaging, and implications for therapy and drug discovery. British Journal of Pharmacology. 2008. 153: S44–S54.
24. O'Brien J.R. Variability in the aggregation of human platelets on adrenaline. Nature. 1964. 20 (202): 1188–1190.
25. Pearson M.J., Lipowsky H.H. Effect of fibrinogen on leukocyte margination and adhesion in postcapillary venules. Microcirculation. 2004. 11(3): 295–306.
26. Popel A.S., Johnson P.C. Microcirculation and hemorheology. Annual Review of Fluid Mechanics. 2005. 37: 43–69.
27. Pries A.R., Secomb T.W., Gaehtgens P. Biophysical aspects of blood flow in the microvasculature. Cardiovasc Res. 1996. 32 (4): 654–667.
28. Swarowska M., Polczak A., Pera J. et al. Hyperfibrinogenemia predicts long-term risk of death after ischemic stroke. J Thromb Thrombolysis. 2014. 38 (4): 517–521.
29. Szikszai Z., Fekete I., Imre S.G. A comparative study of hemorheological parameters in transient ischemic attack and acute ischemic stroke patients: possible predictive value. Clin Hemorheol Microcirc. 2003. 28 (1): 51–57.

Hemorheology and hemostasis in ischemic stroke patients treated with i.v. thrombolysis

M.E. Gafarova, M.A. Domashenko, D.Z. Korobkova, M.Yu. Maximova, M.A. Loskutnikov, A.A. Shabalina, M.V. Kostyreva, R.N. Kononov

Research Center of Neurology (Moscow)

Keywords: *hemostasis, hemorheology, ischemic stroke, i.v. thrombolysis, erythrocyte aggregation.*

Hemostatic and hemorheological dysregulations are the typical pathological conditions in stroke. Thorough dynamic examinations of hemostasis, platelet aggregation, kinetics of erythrocyte aggregation/disaggregation along with clinical and neuroimaging features and functional outcome were conducted in ischemic stroke patients who underwent i.v. thrombolysis or did not re-

ceived rtPA. Increased strength of erythrocyte aggregates (SEA) was associated with better functional outcome, and that correlation was stronger in patients treated with i.v. thrombolysis. Increased SEA was also associated with regression of ischemic lesion on DWI-MRI on Day 3 day in patients treated with i.v. thrombolysis.

Контактный адрес: Гафарова Марина Эдуардовна — асп. 2-го неврол. отд. ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Волоколамское ш., д. 80. Тел. +7 (495) 490-24-06. E-mail: marina.gafarova5@gmail.com;

Домашенко М.А. — ст. науч. сотр. 2-го неврол. отделения ФГБНУ НЦН;

Коробкова Д.З. — врач научно-поликлинич. отд. ФГБНУ НЦН;

Максимова М.Ю. — рук. 2-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН;

Лоскутников М.А. — врач-невролог 2-го неврол. отделения ФГБНУ НЦН;

Шабалина А.А. — рук. лаб. гемореологии и нейроиммунологии ФГБНУ НЦН;

Костырева М.В. — врач-лаборант лаб. гемореологии и нейроиммунологии ФГБНУ НЦН;

Коновалов Р.Н. — ст. науч. сотр. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН.

Вегетативная дисфункция у больных с цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома

А.В. Чацкая, О.С. Корепина, В.В. Гнездицкий, М.М. Танащян

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) нередко сопровождаются различными вегетативными нарушениями. Симптомы вегетативной дисфункции, возникающие на фоне артериальной гипертензии, ожирения, нарушения углеводного и липидного обмена иногда протекают субклинически и сложны для выявления. В статье рассмотрены изменения вегетативной нервной системы у больных с цереброваскулярной патологией в сочетании с многокомпонентным метаболическим синдромом (МС). Сопоставлены клинические данные с результатами исследования вегетативных (кожно-симпатических) вызванных потенциалов с использованием нагрузочных проб (гипервентиляция, холоддовая проба).

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, вегетативная нервная система, вегетативная полинейропатия, кожно-симпатические вызванные потенциалы, холоддовая проба, гипервентиляция.

Среди факторов риска развития цереброваскулярной патологии в последние годы особое внимание уделяется метаболическому синдрому — сложному поликомпонентному состоянию, сочетанию тесно взаимосвязанных гормональных и метаболических нарушений [20, 27]. Известно, что борьба с курением и алкоголизмом в развитых странах на протяжении нескольких десятков лет не привела к желаемому снижению заболеваемости сосудистой патологией из-за растущего числа людей, страдающих ожирением. В настоящее время в среднем каждый четвертый взрослый страдает МС и, по данным многочисленных исследований, риск возникновения кардио- и цереброваскулярных заболеваний на фоне МС повышается примерно в 2 раза [19, 23, 24, 27]. Как известно, пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) имеют худший прогноз восстановления в остром периоде инсульта и более высокий риск развития повторного нарушения мозгового кровообращения (НМК) [17, 18].

Согласно современному определению, МС представлен четырьмя основными составляющими: инсулинорезистентностью (ИР) на фоне абдоминального ожирения, артериальной гипертензией, нарушениями углеводного и липидного обмена. При этом ИР является ключевым звеном развития вегетативной дисфункции. Следствием ИР является гиперинсулинемия, повышенный уровень глюкозы крови, что приводит к растормаживанию симпатических центров гипоталамуса и ствола головного мозга, активации симпатического тонуса на ренальном уровне и уровне скелетных мышц. Гиперинсулинемия непосредственно повышает тонус гладких мышц сосудов, активирует β -адренорецепторы, что сопровождается повышением артериального давления. Кроме этого, уменьшение числа рецепторов к инсулину на адипоцитах на фоне ИР, дислипидемия, поражение эндотелия сосудов, атеросклероз также сопровождаются гиперсимпатикотонией [1, 14]. Повышенный тонус симпатической нервной системы по-

тенцирует прогрессирование у больного артериальной гипертензии, нарушения ритма сердца, развитие кардио- и цереброваскулярных поражений [1, 2, 5].

Хроническая гипергликемия ведет к поражению нервной системы на всех уровнях, в т.ч. вегетативной, за счет накопления глюкозы в клетках, активации оксидативного стресса, а также непосредственного токсического воздействия на нервную систему, также и на стадии нарушений толерантности к глюкозе. Поражение нервной системы на фоне гипергликемии сопровождается когнитивными, вегетативными, психоэмоциональными нарушениями, развитием диабетической полинейропатии, в т.ч. вегетативной нейропатии [10, 12, 21, 22, 28, 29].

По данным ряда исследований, автономная нейропатия наблюдается у подавляющего числа больных с СД 2 [4, 13, 21]. Наличие вегетативной нейропатии является прогностически неблагоприятным синдромом. Кардиоваскулярная нейропатия опасна развитием инфарктов миокарда, нарушений сердечного ритма, внезапной остановкой сердца. Вегетативная деиннервация нижних конечностей сопровождается ортостатической гипотензией с возможными падениями и синкопальными состояниями, трофическими нарушениями. На фоне автономной нейропатии ухудшается переносимость физических нагрузок больным. [10, 11, 25, 26]. Как правило, вегетативная нейропатия наблюдается вместе с сенсомоторной полинейропатией, но иногда дебютирует в первую очередь [11, 30].

Вегетативные нарушения при МС могут возникать вторично на фоне развивающихся макро- и микроваскулярных поражений головного мозга, нарушений гемореологии. Доказана коморбидность вегетативных расстройств с ЦВЗ [9, 11, 19]. Также прогрессированию вегетативных нарушений способствуют тревожно-депрессивные расстройства, которые часто развиваются у больных с МС [3, 5].

Выявление вегетативных расстройств у больных с МС может быть затруднено, особенно у пожилых людей, чаще всего из-за их полиморфизма и имитации патологии внутренних органов, субклинических проявлений, сочетания с другими соматическими заболеваниями. Объективная диагностика вегетативных нарушений возможна с помощью инструментальных методов [3, 6, 11, 15]. Так, для выявления кардиоваскулярной автономной нейропатии и функционирования вегетативной нервной системы (ВНС) используются анализ вариабельности ритма сердца, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), определение скорректированного интервала QT и т.д. Одним из доступных нейрофизиологических методов в общей клинической практике является метод кожно-симпатических вызванных потенциалов (КСВП), основанный на регистрации кожно-гальванической реакции (КГР) с ладоней и стоп в ответ на стимул. По данным КСВП возможно определить преобладающий вегетативный тонус, оценить состояние центрального звена ВНС, выявить признаки вегетативной (судомоторной) нейропатии [6, 7]. Регистрация КСВП может проводиться в покое и с использованием нагрузочных проб, что дает нам дополнительную информацию о регуляции в ВНС на центральном уровне [3, 8].

Учитывая наличие неоднозначности результатов исследований различных звеньев МС в плане вегетативной дисфункции, целью нашего исследования явилось изучение состояния ВНС у больных с ЦВЗ на фоне МС.

Пациенты и методы

Всего были обследованы 68 больных с хроническими ЦВЗ. У 43 больных была диагностирована дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) I, II ст., а у 25 больных отмечены остаточные явления перенесенного НМК давностью больше одного года.

Первую группу составили больные с наличием МС, 49 больных (14 мужчин, 35 женщин, средний возраст 64 ± 9 лет). Определение МС проводилось на основании рекомендаций экспертов Всероссийского научного общества кардиологов от 2009 г. [16]. Исходя из выраженности углеводных нарушений, больные были разделены на две подгруппы: больные без СД 2 (23 чел.) и больные с наличием СД 2 (26 чел.), средний возраст установления диагноза СД $2 \ 56 \pm 16$ лет.

Вторую группу составили больные с ЦВЗ без МС, с индексом массы тела (ИМТ) < 30 , 19 чел. (7 мужчин и 12 женщин, средний возраст 69 ± 9 лет).

Из исследования исключались пациенты с нейродегенеративными системными заболеваниями, с наличием афазии, а также с полинейропатией токсического, инфекционного генеза. Исключались больные, злоупотребляющие алкоголем, длительно принимающие психотропные и противоэpileптические препараты.

В группу контроля вошли 16 практически здоровых взрослых: 3 мужчин и 13 женщин, средний возраст 46 ± 5 лет.

Всем пациентам было проведено комплексное клинко-инструментальное обследование, которое включало: осмотр больного с учетом жалоб, анамнеза, соматического и неврологического статуса. Оценка состояния преобладающего вегетативного тонуса проводилась с определением

индекса Кердо. Также использовался вопросник для выявления признаков вегетативных изменений [3]. Объективная оценка психоэмоционального состояния проводилась по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). Лабораторные исследования включали: биохимический анализ крови с определением общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), уровня глюкозы натощак в венозной крови, определение гликированного гемоглобина (HbA1c), проведение теста толерантности к глюкозе. Всем больным проводилась СМАД с определением средних суточных значений систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), частоты пульса (ЧП).

Инструментальное исследование состояния ВНС проводилось с использованием КСВП. Метод основан на соматовегетативном рефлексе, эффекторным органом которого является потовая железа. Аfferентным звеном рефлекса являются чувствительные волокна, центральным – таламус, постцентральная извилина, лимбико-ретикулярный комплекс, эfferентным – симпатические ганглии, постганглионарные волокна. Вегетативный ответ чаще всего представляет собой трехфазную кривую (рис. 1), где выделяют латентный период – задержка ответа, время проведения импульса (сек), пик A1 – снижение потоотделения, отражает тонус парасимпатической системы, и пик A2 – усиление потоотделения, характеризует активность симпатической системы. Как уже было сказано, при регистрации КСВП возможно проведение нагрузочных проб (например, гипервентиляции), что позволяет оценить вегетативную реактивность на нагрузку и дает дополнительную информацию о регулировании в ВНС. Ранее было отмечено значительное снижение амплитуд ответа вплоть до изолинии после проведения гипервентиляции (ГВ) [8].

Исследование КСВП проводилось на электрофизиологическом комплексе «Нейро-МВП-Нейрософт» фирмы «Нейрософт» (Россия, г. Иваново). Регистрация ответа

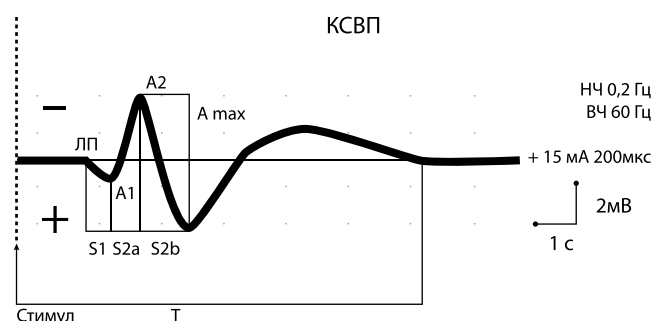


рис. 1: Регистрация КСВП в норме с иллюстрацией основных параметров. ЛП – латентный период (время задержки ответа и проведения его по постганглионарным волокнам); A1 – амплитуда парасимпатической фазы ответа (снижение потоотделения) – парасимпатический тонус, активность трофотропных центров; A2 – амплитуда симпатической фазы ответа (усиление потоотделения в ответ на стимул) – симпатический тонус, активность надсегментарных эрготропных систем; Amax (максимальная амплитуда ответа) – интенсивность вегетативной реакции; T – время ответа или время возвращения в исходное состояние; НЧ – нижняя частота пропускания; ВЧ – верхняя частота пропускания (Гнездицкий В.В., 2011; Одинак М.М., 1999).

осуществлялась в ответ на стимуляцию импульсным током длительностью 100 мкс, подаваемым на указательный палец. Активный электрод при этом устанавливался на ладони, референтный – на средней фаланге безымянного пальца. После определения пороговой силы тока по появлению вегетативного ответа проводилась стимуляция двойной и тройной силой тока по отношению к пороговому значению, суперпозировали два или три наиболее закономерных ответа. Далее проводились нагрузочные пробы: холодовая проба и ГВ. Холодовая проба выполнялась с помещением кисти больного на 1–1,5 мин в холодную воду $t=+4^{\circ}\text{C}$ с регистрацией ответов во время нахождения кисти в холодной воде и после окончания пробы. Проба с ГВ проводилась в течение двух минут, с последующей регистрацией ответа.

Статистическая обработка материала проводилась при помощи программ EXCEL и «STATISTICA 8.0». Сравнение двух групп по количественному признаку проводилось в зависимости от нормальности распределения с помощью параметрического критерия Стьюдента или непараметрического критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ двух признаков проводился с использованием метода Спирмена.

Результаты

При клиническом обследовании у всех пациентов отмечалась АГ, атеросклероз магистральных артерий головы различной степени выраженности. У пациентов с МС преобладали психоэмоциональные нарушения в виде повышенной тревожности, лабильности эмоционального фона, снижения уровня настроения, астенического синдрома. Вегетативные кризы и панические атаки у пациентов в обеих группах отмечались в небольшом проценте и примерно с одинаковой частотой (рис. 2).

При исследовании психоэмоционального статуса по шкале HADS у пациентов с МС с наличием СД 2 чаще отмечался повышенный уровень тревоги и депрессии (≥ 11 баллов). При тестировании больных с использованием вопросника вегетативных изменений суммарные значения достоверно были ниже у больных без СД 2 (табл. 1).

У 12 пациентов (52%) в группе без СД 2 и у 23 больных (92%) в группе больных с СД 2 отмечались клинические проявления дистальной симметричной полинейропатии в виде расстройства чувствительности по полиневритическому типу, наличия парестезий в дистальных отделах конечностей, снижения сухожильных рефлексов. У 21 пациента с МС отмечались симптомы вегетативной (судомоторной) нейропатии в виде сухости кожных покровов дистальных отделов конечностей, ортостатической гипотензии, из них у 10 пациентов не было СД 2. Выраженных трофических нарушений ни у кого из пациентов не наблюдалось.

При детализации параклинических параметров в зависимости от наличия МС было выявлено, что у больных с МС отмечались более высокие цифры триглицеридов, глюкозы крови, гликированного гемоглобина, уровень САД, ЧП (табл. 2).

При оценке углеводных нарушений было выявлено, что в группе больных без СД 2 у 11 больных отмечалось нарушение гликемии натощак (48%), у 6 больных (26%) – нарушение толерантности к глюкозе и у 6 больных уровень

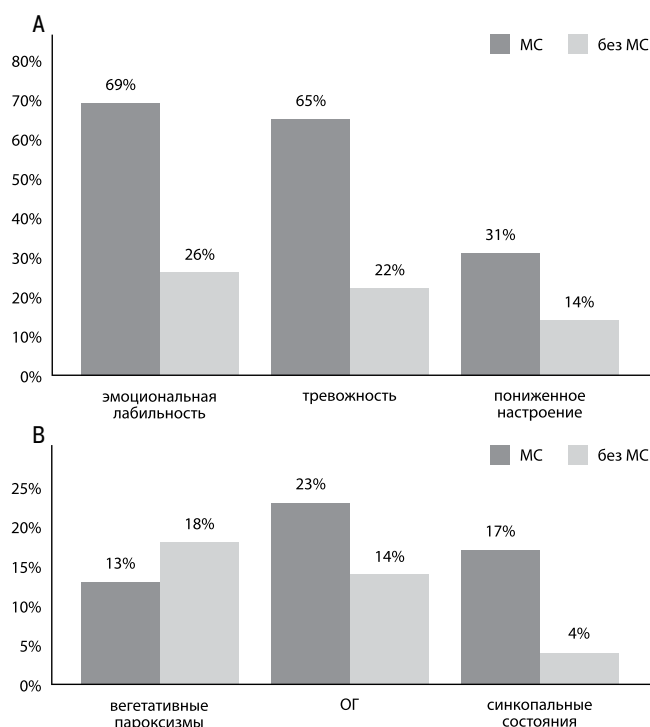


рис. 2: Психоэмоциональные и вегетативные нарушения у больных с ЦВЗ в зависимости от наличия МС.

таблица 1: Результаты тестирования с использованием вопросника вегетативных изменений (ВВИ) и Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS)

Группы	Больные без МС, n=19	МС без СД 2, n=23	МС+СД 2, n=25
Средний суммарный балл по результатам ВВИ	35,5±16	19,7±5,7*	35,6±17*
Тревога HADS ≥11 баллов, количество больных, %	0	9%	23%
Депрессия, HADS ≥11 баллов, количество больных, %	11%	5%	19%

Примечание: * – $p < 0,05$.

глюкозы крови был в норме. В группе пациентов с СД 2 на момент исследования только у 10 больных (38%) отмечались целевые уровни глюкозы крови и HbA1c [13] и у 3-х больных диагноз СД 2 был выставлен впервые.

При анализе показателей КСВП в контрольной группе регистрировались трехфазной формы ответы с нормальным уровнем порога и латентным периодом, чаще с преобладанием амплитуды симпатической составляющей. При нагрузочных пробах в группе здоровых обследуемых была характерна стабилизация вегетативных показателей с выраженным снижением их амплитуд, особенно симпатической составляющей – пика А2 (рис. 3А). Сходные изменения наблюдались также у большинства больных в группе с ЦВЗ без МС (рис. 3Б).

таблица 2. Сводная таблица по лабораторным показателям в обеих группах больных.

Группы	Возраст, лет.	ИМТ, кг/м ²	НbA1с, %	Глюкоза, ммоль/л	ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	ЧП, уд. в мин.
Контрольная группа, n=16	46 ±5	24# ±3,2	4,8,# ±0,3	5,2,# ±0,4	5,8 ±0,7	1,2,# ±0,6	2,4 ±0,5	119# ±5	76 ±5	60# ±8
ЦВЗ без МС, n=19	72 ±8,6	28** ±5,5	4,9** ±0,5	4,9** ±0,4	5,4 ±1	1,2** ±0,4	2,2 ±0,6	124,5 ±10	72 ±9,8	58** ±10
ЦВЗ с МС, n=49	64 ±5,5	34,6**, # ±5,7	6,9**, # ±2	7,2**, # ±2,6	5,9 ±1,3	1,8**, # ±0,8	2,1 ±0,7	133# ±17,5	75,3 ±8,4	66,3**, # ±7,5

Примечание: *, **, # — достоверные отличия (p<0,05).

В группах больных с ЦВЗ на фоне МС отмечалась вариабельность формы и амплитуды вегетативных ответов, что выражалось как в виде резкого увеличения пиков А1 и А2, или в виде выраженного снижения, в большей степени пика А2. Отмечалось повышение порога, удлинение латентного периода (ЛП) и времени ответа (рис. 4).

Также чаще наблюдалось замедление возвращения в исходное состояние (замедление габитуации), лабильность фоновой КГР, что, вероятно, обусловлено повышенным уровнем тревоги. При наличии симпатoadреналовых или

вагоинсулярных кризов, а также при преобладании определенного вегетативного тонуса по данным клинического осмотра, возрастали и соответствующие компоненты КСВП как в группах больных с МС, так и в группе без МС.

У 9 больных в группе с СД 2 и 3 больных без СД 2, по данным КСВП, отмечались отчетливые признаки вегетативной нейропатии в виде монофазной мономорфной кривой, с повышением порога ответа, удлинением ЛП, выраженным снижением или полным отсутствием симпатической составляющей А2 (рис. 5). Нейрофизиологические данные сочетались с клиническими проявлениями в виде сухости кожных покровов, наличия ортостатической гипотензии, при этом также отмечались клинические проявления дистальной симметричной сенсомоторной полинейропатии. Еще у 13 больных с МС (из них 7 чел. без СД 2) мы обнаружили изменения на КСВП в виде низкой амплитуды симпатического пика А2, тогда как ЛП и порог могли быть увеличены незначительно или оставаться в пределах нормы, выраженного снижения пика А1 не отмечалось (рис. 6). Мы предположили, что данные изменения на КСВП могут быть начальными проявлениями вегетативной нейропатии, тогда как более отчетливые изменения ответа появятся позже, по мере дальнейшего поражения вегетативных нервов. При записи КСВП с ног у этих пациентов могли отмечаться уже более выраженные изменения с отсутствием пика А2, удлинением ЛП.

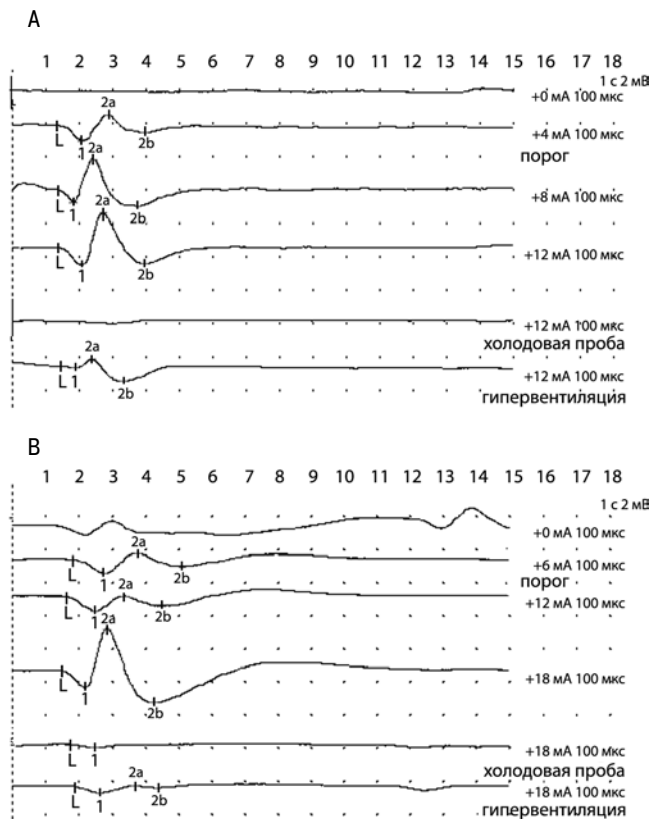


рис. 3: Пример КСВП в фоне и при нагрузочных пробах у здорового испытуемого Р., 42 л. (А), и пациентки К., 67 лет, с диагнозом ДЭП II ст. (Б).

В обоих примерах можно увидеть нормативные значения порога и латентного периода ответа. При предъявлении нагрузочных проб отмечается значительное снижение амплитуд пиков А1 и А2, в большей степени пика А2 (симпатической составляющей), вплоть до изолинии.

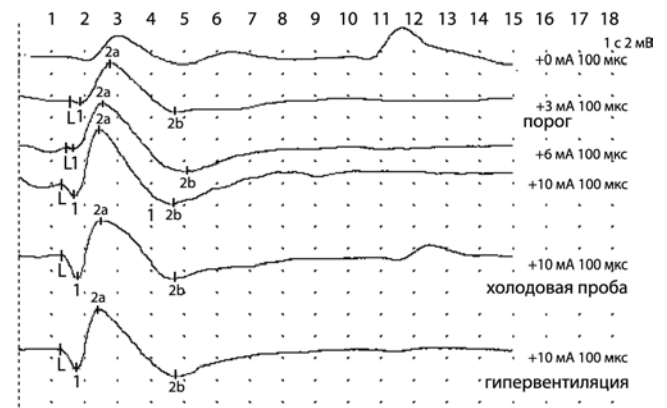


рис. 4: Пример КСВП пациентки К., ДЭП, СД 2.

Повышены амплитуды вегетативного ответа с преобладанием симпатической амплитуды А2 (2а маркер). Лабильность фоновой кривой (наличие дополнительных колебаний на кривой), замедлена габитуация. Снижена реакция на нагрузочные пробы (сохраняется повышенная амплитуда пика А2), удлинено время симпатического ответа.

При статистическом анализе (табл. 3) в группе больных с МС отмечалось удлинение ЛП ответа в сравнении с группой контроля и повышение порога ответа в сравнении с обеими группами. Амплитудные показатели достоверно отличались только в группе больных без МС — пик А1 (парасимпатическая составляющая), что, возможно, связано с возрастным аспектом. Ранее было отмечено усиление парасимпатической составляющей у пожилых людей [6]. Однако остальные показатели КСВП достоверно не отличались.

Отсутствие достоверных отличий средних значений амплитуд пиков А1 и А2 в группах больных с МС мы связали с наличием вегетативной нейропатии у большого числа пациентов. При статистическом анализе без учета больных с вегетативной нейропатией мы получили следующие результаты (табл. 4). Наблюдались достоверные отличия амплитуды пика А1 во всех группах больных при сравнении с группой контроля. Также достоверно отличался показатель амплитуды пика А2 в группе больных с МС без СД 2, что свидетельствует о наличии симпатикотонии. Отсутствие достоверных отличий амплитуды пика А2 в группе больных с МС с наличием СД 2, вероятно, обусловлено тем, что в данной выборке больных уже имеются начальные проявления вегетативной нейропатии в виде снижения амплитуды пика А2.

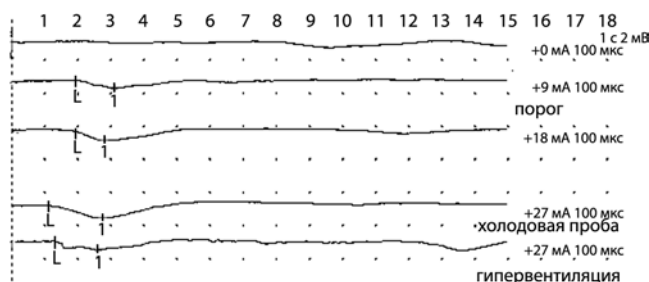


рис. 5: Пример КСВП при вегетативной нейропатии.

Пациентка Я., 61 год с диагнозом: МС, СД 2, диабетическая сенсомоторная полинейропатия. На КСВП регистрируется монофазная кривая с отсутствием симпатической части ответа (пика А2); повышен порог ответа до 9 мА (N – 5 мА), удлинен ЛП до 2 с (N – 1,5 с).

таблица 3: Сводная таблица по данным КСВП в разных группах.

Группы	Порог, мА	ЛП, сек	А1, мВ	А2, мВ
Контрольная группа, n=16	5,2±2,5**, #	1,5±0,2**, #	0,8±0,4*	1,5±0,9
ЦВЗ без МС, n=19	5,7±1,4	1,6±0,4	1,5±1,4*	1,9±1,6
ЦВЗ с МС, без СД 2, n=23	7,3±3,1**	1,6±0,2**	1,5±1,2	2,3±2,1
ЦВЗ с МС, СД 2, n=26	7,2±2,8#	1,8±0,4#	1,6±1,8	2,1±2,6

Примечания: *, **, # – достоверные различия при сравнении с группой контроля (p<0,05).

Суммировав полученные данные реактивности больных на нагрузочные пробы (табл. 5), мы получили меньшую реакцию при предъявлении холодовой нагрузки и ГВ в группе больных с ЦВЗ в сочетании с МС и в большей степени у больных с СД 2, что проявлялось в виде недостаточного снижения или даже повышения амплитуд пиков А1 и А2.

Достаточно интересным явились данные, полученные при сопоставлении параметров КСВП, уровня реактивности при нагрузочных пробах с ИМТ, биохимическими показателями, уровнем АД и ЧП, а также уровнем тревоги и депрессии. Уровень глюкозы крови, HbA1c, ТГ имели прямую корреляцию с порогом ответа и ЛП. В отношении амплитуд ответа отмечалась обратная корреляция с уровнем глюкозы и HbA1c, диастолического АД. Прямую корреляцию с амплитудами ответа имели уровень тревоги и депрессии по шкале HADS, ИМТ, уровень ХС, ТГ, ЛПНП. При проведении корреляционного анализа с интенсивностью реакции на нагрузочные пробы, была выявлена обратная корреляция со снижением амплитуды пика А2 при холодовой пробе таких параметров, как ИМТ, уровень глюкозы, ЛПНП, ДАД. При ГВ интенсивность снижения амплитуды пика А2 имела обратную корреляционную зависимость с ИМТ, уровнем тревоги по шкале HADS, ХС, ЛПНП, систолическим и диастолическим АД. Интенсивность снижения амплитуды А1 обратно коррелировала с уровнем ИМТ, систолического АД, ЧП.

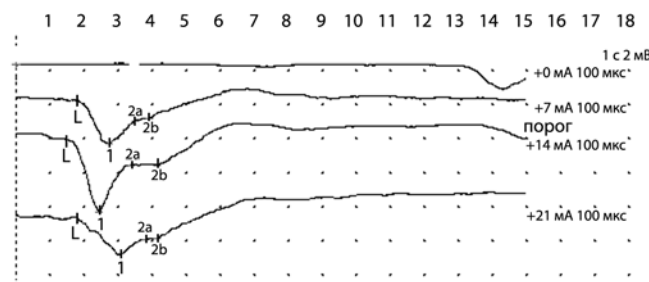


рис. 6: Пример КСВП больной П., 62 лет, с диагнозом: ДЭП.

При обследовании выявлено нарушение толерантности к углеводам. При записи КСВП увеличена амплитуда пика А1 (маркер 1) – преобладание парасимпатического тонуса, что коррелировало с клиническими данными. Снижена амплитуда пика А2, маркер 2а (симпатическая составляющая), порог ответа 7 мА, ЛП до 1,8 с (N – 1,5 с).

таблица 4: Сводная таблица по данным КСВП без учета больных с вегетативной нейропатией.

Группы	Порог, мА	ЛП, сек	А1, мВ	А2, мВ
Контрольная группа, n=16	5,2±2,5	1,5±0,2	0,8±0,4*, **, #	1,5±0,9**
ЦВЗ без МС, n=19	5,7±1,4	1,6±0,4	1,5±1,4*	1,9±1,6
ЦВЗ с МС, без СД 2, n=12 ¹	6,8±3	1,5±0,2	1,6±1,2**	3,3±2,2**
ЦВЗ с МС, СД 2, n=13 ¹	6,2±1,8	1,7±0,3	1,3±1,9#	3,7±5,3

¹ – Отсутствуют больные с вегетативной нейропатией.

Примечания: *, **, # – достоверные различия при сравнении с группой контроля (p<0,05).

таблица 5: Сводная таблица реактивности амплитуд пиков A1 и A2 при нагрузочных пробах (холодовая проба, гипервентиляция).

Группа	Снижение A1, мВ, при холодной пробе, %	Снижение A2, мВ, при холодной пробе, %	Снижение A1, мВ, после ГВ, %	Снижение A2, мВ, после ГВ, %
Контрольная группа, n= 16	80	70	80	60
ЦВЗ без МС, n=19	50	60	70	40
ЦВЗ с МС без СД 2, n=23	34	30	54	35
ЦВЗ с МС, СД 2, n=26	20	30	20	20

Обсуждение

МС все больше обращает на себя внимание врачей различных специальностей в силу его многокомпонентности и высокой частоты в популяции. Тем временем нередко возникают ситуации, когда пациент с ИМТ может на протяжении ряда лет не обращаться за медицинской помощью, и только развитие осложнений МС, как «вершина айсберга», заставляет клиницистов провести более подробное обследование.

Вегетативные нарушения являются осложнением МС на фоне чередующихся, взаимоиндуцирующих патологических процессов. Повышение тонуса симпатической ВНС отмечается на фоне ИМТ, артериальной гипертензии, дислипидемии, эндотелиальной дисфункции, гипергликемии. Развитие цереброваскулярной патологии, СД 2 потенцирует поражение ВНС как на центральном, так и периферическом уровнях. Однако вегетативные расстройства вследствие МС могут оставаться незамеченными и протекать под маской эмоциональных, астенических расстройств, соматической патологии.

Проведенное комплексное клинико-лабораторно-инструментальное исследование позволило выявить, что у пациентов с цереброваскулярной патологией в сочетании с МС на фоне дисбаланса эмоционального фона, показателей биохимии крови и уровня АД, наблюдается изменение вегетативного профиля, что отражается на показателях вегетативных вызванных потенциалов. У больных с МС отмечалось патологическое изменение формы вегетативного ответа с усилением преобладающего исходного тонуса, повышение амплитуды пика A2 (симпатической составляющей), что сочетается с данными о наличии у больных МС симпатикотонии. Также были характерны отсутствие привыкания к стимулу и замедление возвращения в исходное состояние, повышение лабильности фоновой кривой, что, возможно, обусловлено повышенным уровнем тревожности, эмоциональной лабильностью в данной категории пациентов. Все это свидетельствует о дисфункции ВНС на уровне надсегментарных структур.

В группах больных с ЦВЗ на фоне МС чаще наблюдалось изменение реакции на нагрузочные пробы (холодовая проба и ГВ) в сравнении с контрольной группой и больными с ЦВЗ без МС в виде недостаточного снижения или даже повышения амплитуд пиков A1 и A2. При этом в группе кон-

троля в ответ на нагрузочные пробы было характерно выраженное снижение амплитуд ответа, вплоть до изолинии (временное наступление габитуации). Изменение реакции на нагрузочные пробы, по данным КСВП, возможно, свидетельствует о нарушении вегетативной регуляции, снижению переносимости физических нагрузок больными [3, 11].

Особую значимость метод КСВП приобретает при дифференциальной диагностике различных видов полинейропатий для выделения их вегетативной составляющей, в т.ч. на доклинической стадии. В то же время наличие вегетативной нейропатии, проявляющееся при исследовании КСВП в виде «плоской» монофазной кривой, нивелирует ответ от надсегментарных структур. Нарушение проведения по периферическим симпатическим волокнам приводит к снижению амплитуды пиков на КСВП, в первую очередь пика A2, что скрывает реальные показатели, не позволяя достоверно оценить вегетативный профиль больного. Тем не менее, по данным КСВП, мы можем предположить наличие начальных признаков вегетативной нейропатии, что особенно важно у пациентов на стадии преддиабета. Значительное снижение амплитуды пика A2 на фоне сохранного пика A1, особенно при сочетании таких факторов риска, как нарушение углеводного обмена, могут быть ранними проявлениями поражения симпатических волокон конечностей. Таким образом, КСВП позволяют нам выделить отдельную составляющую диабетической полинейропатии.

Нарушение регуляции в ВНС у больных с ЦВЗ зависит от выраженности артериальной гипертензии, ожирения, нарушения углеводного обмена, дислипидемии. Однако по мере прогрессирования МС с повышением содержания глюкозы крови, гликированного гемоглобина происходит снижение амплитуд пиков A1 и A2, повышение порога и удлинение ЛП ответа, что является следствием развития вегетативной нейропатии.

Проведенное исследование выявило значимость диагностики вегетативных нарушений у больных с цереброваскулярной патологией на фоне МС. Особенно важным нам представляется обследование больных с МС на стадии преддиабета, что позволит выявить вегетативные нарушения на более ранних стадиях, когда они протекают субклинически, скорректировать лечение и избежать тяжелых осложнений. Подобный подход к исследованию ЦНС может расширить возможности персонализированного лечения больных с ЦВЗ на фоне МС.

Список литературы

1. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. М.: ООО «Изд-во Мед. информ. агентство», 2009; 129–155.
2. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Колосова О.А. Вегетососудистая дистония. М.: Медицина, 1981; 230.
3. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. Под ред. Голубева В.Л. М.: ООО «Изд-во Мед. информ. агентство», 2010; 640.
4. Воробьев С.В., Кириченко Д.А., Паленый А.И., Караханян К.С. Диагностика и лечение вегетативной дисфункции у больных с метаболическим синдромом и нарушениями углеводного обмена. Лечащий врач. Кардиология. 2009; 1.
5. Гельгорн Э., Луфборроу Дж. Эмоции и эмоциональные расстройства. М.: «Мир», 1966; 672.
6. Гнездицкий В.В., Корепина О.С. Атлас по вызванным потенциалам мозга (практическое руководство, основанное на анализе конкретных клинических наблюдений). Иваново: Изд.-полигр. комплекс «ПресСто», 2011; 32.
7. Гнездицкий В.В., Генрихс Е.Е., Кошурикова Е.Е., Корепина О.С. ЭЭГ и вегетативные вызванные потенциалы: анализ центрального звена вегетативной регуляции. Ж. «Функциональная диагностика». 2004; 3: 67–77.
8. Гнездицкий В.В., Куликова С.Н., Деряга И.Н., Любимов А.В. Особенности влияния гипервентиляции на ЭЭГ и вегетативные вызванные потенциалы в норме и при патологии центральной и вегетативной нервной системы. Практическая неврология и нейрореабилитация. 2009; 3: 21–25.
9. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. Эффективная фармакотерапия. 2014; 1: 14–20.
10. Калинин А.П., Котов С.В., Рудакова И.Г. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. М.: ООО «Изд-во Мед. информ. агентство» 2009; 488.
11. Левин О.С. Полиневропатии: Клиническое руководство. М.: ООО «Изд-во Мед. информ. агентство», 2011; 496.
12. Морозова Т.Е., Латыпова Е.Р. Большой артериальной гипертензией и метаболическим синдромом: какой β-адреноблокатор выбрать? Consilium Medicum. Артериальная гипертензия. 2013; 10: 5–8.
13. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, под редакцией Дедова И.И. — 6 пересмотр. М., 2013.
14. Одинак М.М., Михайленко А.А., Шустов Е.Б. Вегетативные пароксизмы: патогенез, диагностика, лечение. Военно-медиц. журн. 1996; 317 (11): 37–45.
15. Прокопенко С.В., Шанина Е.Г. Диагностика состояний вегетативной дисфункции с использованием метода компьютерной пальцевой треморографии. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2011; 5 (2): 14–17.
16. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. М., 2009.
17. Скоромец А.А. Соматоневрология: руководство для врачей. СПб: Спец.Лит., 2009; 655.
18. Строчков И.А. Место нейротропных комплексов в терапии неврологических осложнений сахарного диабета. РМЖ. 2013; 30: 1535–1539.
19. Танащян М.М., Орлов С.В., Домашенко М.А., Ионова В.Г. Метаболический синдром и ишемический инсульт. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2007; 1 (3): 5–11.
20. Танащян М.М., Орлов С.В., Медведев Р.Б. Метаболический синдром и нарушения мозгового кровообращения. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2009; 3: 41–45.
21. Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В., Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром. Метод. рекоменд. М.: 2011; 24.
22. Alexander C.M., Landsman P.B., Grundy S.M. Metabolic syndrome and hyperglycemia: congruence and divergence. Am J Cardiol. 2006; 98 (7): 982–985.
23. Bownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complication. Nature. 2001; 414: 813–820.
24. Bownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. Diabetes. 2005; 54: 1615–1625.
25. Dyck P.J. Diabetic radiculoplexus neuropathies. In: Neurological therapeutics: principles and practice. J.H. Noseworthy (ed). London: Martin Dunitz. 2003; 2007–2010.
26. Ewing D.J., Marty C.N., Young R.J. et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. Diabetes care. 1985; 8: 491–498.
27. Joerg J., Hielscher F. Peripher autonome potetiale (PAP) in der neurologischen diagnostik. Evozierte potentiale in klinik und praxis. Berlin: Springer. 1993; 270–282.
28. Galassi A., Reynolds K., He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. American Journal of Medicine. 2006; 119: 812–819.
29. Lambert E., Straznicky N., Ika Sari I C. Dyslipidemia is associated with sympathetic nervous activation and impaired endothelial function in young females. American Journal of Hypertension. 2012; 26 (2): 250–256.
30. Tesfaye S., Boulton A., Dyck P. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. International clinical and science review. Diabetes Care. 2010; 33 (10): 2285–2294.

Autonomic dysfunction in patients with cerebrovascular diseases and metabolic syndrome

A.V. Chatskaya, O.S. Korepina, V.V. Gnezditskiy, M.M. Tanashyan

Research Center of Neurology (Moscow)

Keywords: *cerebrovascular diseases, metabolic syndrome, type 2 diabetes, autonomic nervous system, autonomic dysfunction, autonomic neuropathy, sympathetic skin response, cold pressor test, hyperventilation.*

Cerebrovascular diseases (CVD) are often associated with autonomic dysfunction. Obesity, hypertension, dyslipidemia and diabetes mellitus (or glucose intolerance) are risk factors for autonomic dysfunction. We assessed the autonomic nervous system activity (sympathetic skin response [SSR]) in patients with CVD and compared it with clinical data (body mass index, cholesterol, fasting glucose, glycated hemoglobin, blood pressure). The sympathetic skin response was evoked with electrical stimulation at rest and after cold pressor test and hyperventilation. Patients with CVD and concurrent metabolic syndrome (MetS) more often had autonomic dysfunction (namely, increased sympathetic activity and worse reaction on cold pressor test and hyperventila-

tion) compared to patients without MetS. Increase of the amplitude of SSR correlated with high body mass index, elevated levels of total cholesterol, low-density lipoprotein, and high triglycerides, anxiety and depression. The long latency and low amplitude (autonomic neuropathy) correlated with hyperglycemia, high levels of glycated hemoglobin, and hypertriglyceridemia. Our results indicate that patients with CVD and concurrent MetS have autonomic dysfunction that is associated with obesity, dyslipidemia, anxiety and depression. The evidence of the autonomic nervous system impairment (high sympathetic activity, autonomic neuropathy) in patients with CVD may have important predictive value.

Контактный адрес: Чацкая Анна Викторовна — мл. науч. сотр. лаб. клинической нейрофизиологии ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-19. E-mail: chatskaya.anna@rambler.ru;

Корепина О.С. — ст. науч. сотр. лаб. клинической нейрофизиологии ФГБНУ НЦН;

Гнездицкий В.В. — зав. лаб. клинической нейрофизиологии ФГБНУ НЦН;

Танашян М.М. — зам. директора по научной и лечебной работе, рук. I неврол. отд. ФГБНУ НЦН.

Система антиоксидантной защиты на начальных стадиях хронической цереброваскулярной патологии

Е.В. Гнедовская, А.А. Логвиненко, О.С. Андреева, М.А. Кравченко, Г.В. Горностаева,
Т.Н. Федорова, Е.В. Ощепкова, Ю.Я. Варакин

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Обследовано 109 пациентов с начальными проявлениями хронической цереброваскулярной патологии (ХЦВП) при «неосложненной» артериальной гипертензии (АГ) 1–2 ст. и 30 относительно здоровых лиц (группа сравнения). Проводилось комплексное клиничко-лабораторное исследование. Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивались методом хемилюминесценции ЛПНП, индуцированной ионами Fe^{2+} . У пациентов с ХЦВП при АГ при сопоставлении с группой сравнения определено снижение антиоксидантной активности в 94,2% случаев и активация отдельных компонентов (ПОЛ). Развитию дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) при АГ предшествовал период ранних или начальных проявлений цереброваскулярных нарушений с сопоставимой по выраженности активацией процессов свободнорадикального окисления и «истощением» эндогенной антиоксидантной системы. У больных на ранних стадиях развития ХЦВП с тяжелыми и частыми гипертоническими кризами, множественными мелкоочаговыми поражениями мозга, прогрессирующей дислипотеинемией и повышенной агрегацией эритроцитов выявлялось еще большее усиление оксидантных процессов.

Ключевые слова: хроническая цереброваскулярная патология, перекисное окисление липидов, хемилюминесценция, артериальная гипертензия.

При разработке научных основ и практических мероприятий по предупреждению развития и прогрессирования патологии мозга при АГ наряду с изучением особенностей системной и церебральной гемодинамики важным и перспективным является анализ биохимических процессов, обеспечивающих ауторегуляцию сосудистой системы мозга. Адекватность кровоснабжения мозга зависит в значительной степени от состояния эндотелия, функция которого может нарушаться при избыточной активации свободнорадикальных процессов (ПОЛ) [2, 4]. При острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК) одним из ключевых механизмов ухудшения функции и гибели нейронов является активация процессов ПОЛ с образованием высокореактивных продуктов свободнорадикальных реакций, приводящих к развитию окислительного стресса (ОС) [8, 14, 16, 20]. В отдельных исследованиях показано, что при постепенно развивающейся ХЦВП длительно существующее нарушение равновесия между свободнорадикальным окислением и состоянием многоуровневой антиоксидантной системы также приводит к ОС [7, 12, 13].

Однако, в отличие от больных с ОНМК и тяжелой ДЭ, пациенты с первичной ХЦВП (без острых сосудистых эпизодов), включающей начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ) и ДЭ I–II стадий, редко обращаются за медицинской помощью, и процессы ПОЛ у них изучены недостаточно. В отдельных исследованиях показано, что при начальных проявлениях ХЦВП снижается эффективность антиоксидантной системы, происходит активация ПОЛ, нарушение клеточно-мембранного гомеостаза, развивается недостаточность адаптационных механизмов и формирование патологии головного мозга [6]. Недостаточно данных о взаимосвязи процессов ПОЛ

с особенностями течения АГ, выраженностью гемореологических нарушений, интенсивностью атеросклеротических изменений сосудов мозга и сердца, а также с наличием очагового повреждения головного мозга.

Целью работы явилась оценка состояния процессов перекисного окисления липидов у больных с начальными проявлениями хронической цереброваскулярной патологии при артериальной гипертензии.

Материалы и методы

Обследовано 109 пациентов с первичной ХЦВП при АГ 1–2 степени, в т.ч. 48 мужчин и 61 женщина 50–69 лет (средний возраст $57,4 \pm 5,8$ лет). НПНКМ диагностировали у 77 (70,6%) больных в соответствии с критериями Научного центра неврологии [1, 12] при сочетании двух и более постоянных или частых «церебральных» жалоб (головная боль, головокружение, шум в голове, снижение памяти и умственной работоспособности) и исключении конкурентных по клиническим проявлениям форм церебральной и соматической патологии. ДЭ I стадии диагностирована у 20 (18,3%) пациентов, у которых при неврологическом осмотре наряду с указанными жалобами выявлялась легкая рассеянная неврологическая микросимптоматика. ДЭ II стадии диагностировали у 12 (11,1%) больных при выявлении доминирующего неврологического синдрома (чаще вестибуломозжечкового). Исключались пациенты с тяжелыми заболеваниями сердца (стенокардия, сердечная недостаточность, аритмия) и другой соматической патологией, а также с выраженной ДЭ III ст., тяжелой АГ 3 степени, атеросклеротическими бляшками (АСБ), сужающими просвет магистральных артерий головы (МАГ) более чем на 30%. Группу сравнения составили

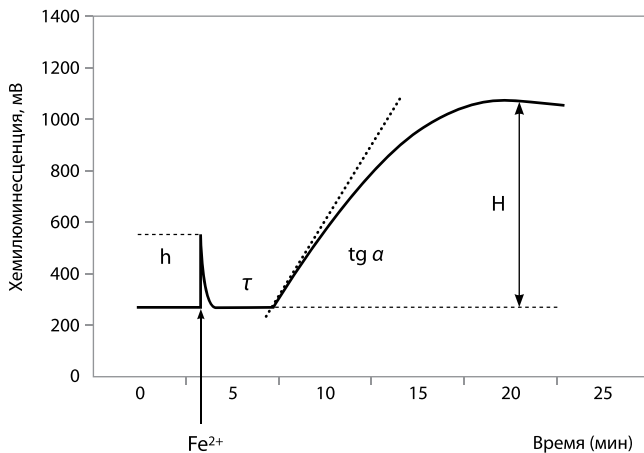


рис. 1: Типичная кривая развития Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции биологического образца при перекисном окислении липидов

30 практически здоровых лиц, сходных по возрасту и полу с основной группой.

Всем пациентам проведено комплексное унифицированное клиничко-инструментальное обследование, включающее наряду с общетерапевтическим и неврологическим осмотрами проведение исследований, позволяющих получить дополнительную информацию: дуплексное сканирование МАГ, транскраниальное дуплексное сканирование с оценкой цереброваскулярного резерва, магнитно-резонансная томография (МРТ), а также реологическое исследование крови, в частности, оценка реологических характеристик эритроцитов (лазерный оптический агрегометр эритроцитов — LORRCA).

В данной работе для оценки активности процессов ПОЛ и антиоксидантного статуса пациентов применялся метод хемилюминесценции (ХЛ) липопротеинов сыворотки крови, индуцированной ионами двухвалентного железа, высокая специфичность и информативность которого была показана в предыдущих исследованиях [17, 22].

Из венозной крови, полученной утром натощак, выделяли суммарную фракцию липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛПНВ) (рис. 1). Для инициирования ХЛ в пробу, содержащую 100 мкл суспензии ЛПНВ, вводили 2,5 мМ раствора двухвалентного железа, регистрируя быструю вспышку хемилюминесценции (h, мВ), интенсивность которой характеризует уровень преобразованных продуктов ПОЛ (преимущественно гидроперекисей липидов). Последующий латентный период (τ, с) свидетельствует о резистентности ЛПНВ к дальнейшему окислению, отражая состояние антиоксидантного эндогенного потенциала. Следующая фаза медленного нарастания ХЛ (H, мВ) соответствует максимальной способности ЛПНВ к дальнейшему окислению и возможному накоплению продуктов ПОЛ. Вычислялась также скорость окисления ЛПНВ (V, отн. ед.), равная тангенсу угла наклона кривой ХЛ.

Для анализа базы данных, полученных в результате исследования, применялся пакет программ Statistica 8.0 (StatSoft, США). Сравнение независимых групп по количественному признаку проводили с помощью параметрического t-критерия Стьюдента или непараметрического критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test). Корреляционный

анализ выполнялся с использованием ранговой корреляции по Спирмену (Spearman). Сопоставление качественных показателей проводилось с помощью двустороннего критерия Фишера или χ^2 с поправкой Йетса.

Результаты

По уровню повышения артериального давления (АД) у обследованных пациентов АГ можно охарактеризовать следующим образом: при клиническом измерении систолическое АД (САД) в среднем было $149,1 \pm 13,0$, диастолическое (ДАД) — $94,8 \pm 8,2$, среднее гемодинамическое АД — $112,9 \pm 9,1$ и пульсовое — $54,2 \pm 9,1$. В 34 (31,2%) случаях наблюдалось лабильное течение АГ (спонтанное снижение АД до нормального уровня без антигипертензивной терапии).

Средняя давность выявления АГ у пациентов составила $10,4 \pm 8,9$ лет. Таким образом, все обследованные знали о наличии у них АГ, однако, по анамнестическим данным, 23 (21,1%) никогда не лечились, 43 (39,5%) лечились эпизодически (разовый прием препаратов при повышении АД). Курсами (несколько месяцев в году) принимали препараты 19 (17,4%) пациентов и лишь 24 (22,0%) лечились практически постоянно, однако преимущественно неадекватно (в виде монотерапии и чаще препаратами короткого действия). При этом у части больных даже постоянно проводившееся в прошлом лечение не позволило достичь стойкой стабилизации АД на «целевом» уровне и предотвратить развитие гипертонических кризов (ГК).

Сопоставление состояния процессов ПОЛ и антиоксидантного статуса у больных с ХЦВП при АГ и в контрольной группе показало, что уровень липидных гидроперекисей не различался, способность ЛП к окислению в основной группе была повышена у 39,5% больных и у 52,6% была увеличена скорость окисления ЛП. В то же время уровень эндогенных антиоксидантов, регулирующий в норме активность ПОЛ, был снижен у подавляющего большинства (94,2%) больных (табл. 1 и 2). Отсутствовала корреляция уровня ПОЛ с показателями АД, а также с основными параметрами его суточного мониторингирования.

Не выявлено статистически значимых различий параметров ПОЛ и уровня эндогенного антиоксидантного статуса

таблица 1: Показатели перекисного окисления липидов и эндогенного антиоксидантного статуса у пациентов с ХЦВП при АГ и группой клинической нормы.

Параметры Fe^{2+} -индуцированной ХЛ	Норма (n=30)	ХЦВП при АГ (n=109)
h, мВ (липидные гидроперекиси)	$84,7 \pm 7,4$	$84,7 \pm 14,3$; $p=1,0$
τ, с (эндогенные антиоксиданты)	$78,0 \pm 4,3$	$46,8 \pm 15,4$; $p=0,00001$
H, мВ (способность ЛП к окислению)	983 ± 317	$1205,12 \pm 212,2$; $p=0,002$
V, отн. ед. (скорость окисления ЛП)	$2,2 \pm 0,4$	$3,02 \pm 1,1$; $p=0,00001$

Примечание: *p — уровень статистической значимости различий по сравнению с нормой.

таблица 2: Частота и характер изменений показателей перекисного окисления липидов и эндогенного антиоксидантного статуса у пациентов с ХЦВП при АГ.

Параметры Fe ²⁺ -индуцированной ХЛ	Норма, n (%)	Повышены, n (%)	Снижены, n (%)
Липидные гидроперекиси	24 (27,9%)	32 (37,2%) *p=0,3	30 (34,9%) *p=0,3
Эндогенные антиоксиданты	4 (4,6%)	1 (1,2%) *p=0,9	81 (94,2%) *p=0,0000
Способность ЛП к окислению	51 (59,3%)	34 (39,5%) *p=0,01	1 (1,2%) *p=0,00001
Скорость окисления ЛП	28 (35,9%)	41 (52,6%) *p=0,03	9 (11,5%) *p=0,00001

Примечание: *p – уровень статистической значимости различий по сравнению с нормой.

у пациентов с ХЦВП различной клинической выраженности, таких как НПНКМ, ДЭ I и ДЭ II стадий. Эти данные указывают на то, что даже у пациентов с такими относительно легкими проявлениями ХЦВП, как НПНКМ, определяется снижение уровня эндогенной антиоксидантной защиты и активация ПОЛ, сопоставимые с таковыми при ДЭ. Вместе с тем следует учитывать, что в исследование включались пациенты с ДЭ без выраженной неврологической патологии.

Анализ связи различных характеристик АГ с уровнем процессов ПОЛ выявил ассоциацию с особенностями течения АГ. Так, у пациентов с лабильным течением АГ, отмечавшимся у 31,2% больных (по сравнению с относительно стабильной АГ), была повышена способность ЛП к окислению (Н, mB) (1275,6±211,8 и 1176,37±200,2 соответственно; p=0,04).

Гипертонические кризы (диагностированные по критериям НЦН как внезапное значительное ухудшение состояния пациента, потребовавшее обращения за скорой медицинской помощью) наблюдались в анамнезе у 65 (59,6%) больных, причем у 66,2% из них они были повторными и среднее их число составило 4,1±3,8. В большинстве случаев (53,8%) ГК были относительно легкими (значительное улучшение состояния через несколько часов после оказания экстренной медицинской помощи) или умеренными – у 30,8% (восстановление исходного состояния в течение нескольких дней). Тяжелые ГК, потребовавшие госпитализации больного, наблюдались у 15,4% пациентов. Частые ГК (три и более в год) отмечались у 13,8% обследованных.

Было показано, что у пациентов с более частыми ГК в анамнезе (более 2-х в год) максимальная интенсивность ПОЛ (Н, mB) была выше по сравнению с более редкими ГК (соответственно 1348,3±231,1 и 1113,3±100,3; p=0,02). При более тяжелом клиническом течении ГК отмечалось и более выраженное снижение уровня эндогенного антиоксидантного статуса (т, с, соответственно 36,1±7,4 и 50,0±14,3; p=0,01).

Цереброваскулярный резерв оценивался по степени изменения скорости кровотока в средней мозговой артерии, определенной методом транскраниального дуплексного

сканирования во время функциональной пробы с сублингвальным введением 0,25 мг нитроглицерина. У пациентов со снижением цереброваскулярного резерва (ЦВР) было повышено содержание липидных гидроперекисей (h, mB) по сравнению с лицами с нормальным ЦВР (соответственно 87,6±13,8 и 83,1±14,4; p=0,02).

При изучении возможных взаимоотношений состояния процессов ПОЛ у пациентов с ХЦВП на фоне АГ с документированным атеросклерозом, отсутствовала ассоциация с поражением МАГ, периферических (синдром перемежающейся хромоты) и коронарных артерий (ИБС), а также отсутствовала ассоциация процессов ПОЛ с сахарным диабетом. В то же время выявлена положительная корреляция интенсивности ПОЛ (Н, mB) с уровнем общего холестерина (R=0,51; p=0,01) и ЛПНП (R=0,54; p=0,01). Определялось также более выраженное снижение уровня антиоксидантной защиты (т, с) у пациентов с повышенным содержанием ЛПНП (соответственно 43,6±6,9 и 48,7±14,1; p=0,03).

Выявлена связь отдельных параметров, характеризующих реологические свойства эритроцитов (агрегация) и с активностью процессов ПОЛ. Установлена прямая корреляционная связь скорости окисления ЛП (V, отн. ед.) с размерами агрегатов эритроцитов (R=0,42; p=0,006), а также обратная корреляция V с временем формирования агрегатов (R=-0,52; p=0,001). Получена прямая корреляция между активностью антиоксидантной системы (т, с) и временем формирования эритроцитарных агрегатов (R=-0,34; p=0,04). Таким образом, увеличение скорости окисления ЛП коррелирует с усилением агрегации эритроцитов; при этом чем выше активность антиоксидантной системы, тем ниже уровень их агрегации.

При анализе данных об интенсивности процессов ПОЛ в зависимости от состояния вещества и ликворной системы головного мозга, полученных методом МРТ, показано, что уровень липидных гидроперекисей (h, mB) и скорость окисления липидов (V, отн. ед.) были выше у пациентов с мелкоочаговыми изменениями на МРТ, чем у лиц с единичными очагами (соответственно h – 93,7±9,9 и 84,8±13,1; p=0,03 и V – 3,5±1,2 и 2,6±0,8; p=0,03).

Обсуждение

Повышение уровня ПОЛ при недостаточной активности антиоксидантных систем рассматривается как универсальный механизм повреждения клеточных мембран при различных патологических состояниях, в т.ч. при выраженных хронических (ДЭ III ст.) и острых нарушениях мозгового кровообращения [4, 5, 17, 22]. У пациентов с начальными проявлениями ХЦВП эти процессы изучены недостаточно. При АГ, в патогенезе которой важнейшее значение имеет патология клеточных мембран [11], активация процессов ПОЛ вызывает дополнительные их повреждения; при этом страдает функция эндотелия, ухудшается ауторегуляция кровотока в различных органах и тканях организма [10].

В данное исследование включались больные с «неосложненной» АГ 1–2 степени (без ОНМК и эпизодов острого коронарного синдрома в анамнезе), предъявляющие только «церебральные» жалобы (НПНКМ) или имеющие отдельные неврологические «микросимптомы» (ДЭ I). Для оценки активности ПОЛ был применен метод железо-

индуцированной хемилюминесценции суммарной фракции ЛПНП крови [22], позволяющий при анализе одной пробы получить сведения о разных сторонах процесса ПОЛ и состоянии эндогенного антиоксидантного статуса организма.

Проведенный анализ взаимосвязи состояния ПОЛ как с клиническими проявлениями заболевания, так и с данными клинико-лабораторных и инструментальных исследований выявил определенные закономерности. Результаты исследования показали, что у пациентов с начальными проявлениями ХЦВП наблюдается, главным образом, снижение уровня эндогенных антиоксидантов, отмечавшееся у подавляющего числа пациентов (94,2%), тогда как уровень липидных гидроперекисей (h) был повышен лишь у 37,2% больных, а их среднее содержание не отличалось от группы нормы. Это позволяет предполагать, что появление начальных проявлений цереброваскулярной патологии происходит, главным образом, на фоне «истощения» эндогенной антиоксидантной системы, что делает вероятным дальнейшую активизацию процессов свободнорадикального окисления с развитием более тяжелой цереброваскулярной патологии. Представляется важным, что активация процессов свободнорадикального окисления, выявленная у пациентов с НПНКМ, сопоставима с уровнем ПОЛ при более выраженной ХЦВП. В других исследованиях также было показано, что у пациентов с НПНКМ активность процессов ПОЛ даже превышает таковую у больных ДЭ [18]. Исследования Л.А. Гераскиной и соавт. [3] показали, что не только уровень процессов ПОЛ, но и эндотелий-зависимая вазодилатация изменяется одинаково у пациентов с начальными и более выраженными цереброваскулярными расстройствами.

Анализ взаимосвязи основных клинико-инструментальных особенностей АГ с активацией процессов ПОЛ выявил ассоциацию с наиболее выраженными из них. Так, интенсивность ПОЛ и снижение антиоксидантной защиты достоверно чаще выявлялись у больных с более частыми и клинически тяжелыми ГК, а также у пациентов с множественными мелкоочаговыми поражениями головного

мозга. Наряду с этим уровень ПОЛ оказался повышенным и при функциональных регуляторных расстройствах кровообращения — лабильном течении АГ, снижении цереброваскулярной реактивности, которые нередко связывают с дисфункцией эндотелия.

Выявлена положительная корреляция между уровнем ХС и ЛПНП, отражающего прогрессирующий атеросклеротический процесс, и содержанием липидных гидроперекисей. Особое значение имеет связь повышения агрегации эритроцитов с более высокой скоростью окисления липопротеинов, а также более низкий показатель агрегации эритроцитов при более высоком уровне эндогенной антиоксидантной защиты. Эти данные свидетельствуют о неблагоприятном влиянии процессов ПОЛ на микроциркуляцию.

Таким образом, у пациентов с начальными проявлениями ХЦВП при АГ определяются различные нарушения процессов свободнорадикального окисления, которые могут наряду с другими факторами привести к прогрессированию цереброваскулярной патологии с нарушением когнитивных, двигательных и других функций мозга. Следовательно, уже на ранних стадиях хронических церебральных ишемических нарушений происходит активация процессов ПОЛ вследствие истощения эндогенной антиоксидантной системы защиты. Эти данные показывают, что развитию ДЭ при АГ предшествует период различных метаболических нарушений, оказывающих негативное влияние на регуляцию сосудистой системы мозга, микроциркуляцию и, в частности, на агрегацию эритроцитов.

Объектом данного исследования явились пациенты с относительно нетяжелой цереброваскулярной патологией без выраженных когнитивных и двигательных расстройств, развившейся на фоне АГ 1–2 степени. Именно у этой категории пациентов на ранней стадии патологического процесса наиболее целесообразным и перспективным может быть профилактическое вмешательство с применением антиоксидантов [4, 8].

Список литературы

1. 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 — Судак 2012». Киев, 2012: 2–5.
2. Варакин Ю.Я., Гнедовская Е.В., Горностаева Г.В. и др. Функция эндотелия у больных с начальными клиническими проявлениями хронической цереброваскулярной патологии при артериальной гипертензии. Анн. клинич. и эксперим. неврологии 2013; 7 (4): 10–15.
3. Гераскина Л.А., Фоякин А.В., Суслина З.А. Эндотелиальная функция и эластические свойства сосудистой стенки при гипертонических ишемических цереброваскулярных заболеваниях. Анн. клинич. и эксперим. неврологии 2009; 3 (2): 4–8.
4. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумисков В.Ю. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами. Ж. Лечащий врач 2003; 4: 32–38.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001: 325.
6. Лебедева Н.В., Храпова Е.В., Федорова Т.Н. Влияние нового отечественного антиоксиданта эмоксипина на состояние процессов перекисного окисления липидов при лечении больных с преходящими нарушениями мозгового кровообращения и дисциркуляторной энцефалопатией. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 1991; 91 (7): 79–82.
7. Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Применение милдроната при транзиторных ишемических атаках. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2013; 113 (6): 41–44.
8. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков И.А. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М., 2006: 556.
9. Муравьев А.В., Замышляев А.В., Стельмах А.Ю. и др. Гемореологические показатели и перекисное окисление липидов при лечении тренталом у пациентов с церебральным атеросклерозом. Клинич. фармакология и терапия 2009; 5: 38–41.
10. Орлова В.А., Транкин А.И., Афонин С.И. Состояние перекисного окисления липидов у больных артериальной гипертензией на фоне годичной терапии мифегрилом, фосиноприлом и доксазолином. Росс. кардиологич. журн. 2000; 6: 40–42.

11. Постнов Ю.В., Орлов С.И. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран М., 1987: 192.
12. Румянцева С.А., Силина Е.В., Корякова И.В. Комплексная нейромедиаторная терапия острых и хронических ишемических поражений мозга. Атмосфера: нервные болезни. 2008; 2: 1–6.
13. Смирнова И.Н. Хронические цереброваскулярные заболевания: нарушения перекисного окисления липидов и возможности их фармакологической коррекции. Автореф. дисс... к.м.н. М., 2003.
14. Суслина З.А., Федорова Т.Н., Кистенев Б.А. и др. Динамика перекисного окисления липидов у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения ишемического характера Журн. неврологии и психиатрии 1999; 7: 33–35.
15. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2009: 352.
16. Федорова Т.Н. Окислительный стресс и защита головного мозга от ишемического повреждения. Автореф. дисс... д.б.н. М., 2004: 40.

17. Федорова Т.Н., Багыева Г.Х., Добротворская И.С. и др. Мексидант повышает эффективность l-дофа-терапии при болезни Паркинсона. Эксперим. и клинич. фармакология 2012; 75 (6): 23–26.
18. Яворская В.А., Малахов В.А., Белоус А.М. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах при начальных формах сосудистых заболеваний головного мозга. Неврол. вестник. 1995; . XXVII (3–4): 15–17.
19. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? Lancet 1994; 344: 721–724.
20. Hennerici M.G., Bogousslavsky J., Sacco R.L. Stroke. Clinical Practice Series. Elsevier 2005., 223.
21. Fassbender K., Fatar M., Radoschke et al. Subacute but not acute generation of nitric oxide in focal cerebral ischaemia Stroke 2000; 31: 2208–2211.
22. Vladimirov Y.A. Studies of the antioxidant activity by measuring chemiluminescence kinetics. Proc. Int. Symp. On Natural Antioxidants Molecular Mechanisms and Health Effects, ed. L. Packer, Traber, M.G., Xin, W. 1996, Champaign, Illinois.

The antioxidant defense system at early stages of chronic cerebrovascular pathology

E.V. Gnedovskaya, A.A. Logvinenko, O.S. Andreeva, M.A. Kravchenko, G.V. Gornostaeva,
T.N. Fedorova, E.V. Oshchepkova, Yu.Ya. Varakin

Research Center of Neurology (Moscow)

Keywords: *chronic cerebrovascular pathology, lipid peroxidation, chemiluminescence, hypertension.*

A total of 109 patients with initial manifestations of chronic cerebrovascular pathology (CCVP) and uncomplicated hypertension (degree 1–2) and 30 healthy individuals (control group) were examined. The patients underwent comprehensive clinical and laboratory testing. Lipid peroxidation (LPO) was assessed using chemiluminescence of LDLP induced by Fe²⁺ ions. Reduced antioxidant activity was revealed in 94.2% of patients with CCVP associated with hypertension as compared to healthy individuals; individual LPO components were enhanced. Dyscirculatory

encephalopathy in patients with hypertension was preceded by a period of early or initial manifestations of cerebrovascular disorders with activation of free radical oxidation and depletion of the endogenous antioxidant system being comparable in terms of their severity. Enhancement of oxidation processes was observed in patients presenting with severe and frequent hypertensive urgencies, multiple microfocal cerebral lesions, dyslipoproteinemia, and increased red blood cell aggregation at the early stages of chronic cerebrovascular pathology.

Контактный адрес: Гнедовская Елена Владимировна — канд. мед. наук, ученый секретарь ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367 Москва, Волколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-22-02;

Логвиненко А.А. — мл. науч. сотр. лаб. клинической и экспериментальной нейробиологии ФГБНУ НЦН;

Андреева О.С. — мл. науч. сотр. лаб. эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы ФГБНУ НЦН;

Кравченко М.А. — ст. науч. сотр. лаб. эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы ФГБНУ НЦН;

Горностаева Г.В. — вед. науч. сотрудн лаб. эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы ФГБНУ НЦН;

Федорова Т.Н. — докт. биол. наук, зав. лаб. клинической и экспериментальной нейробиологии ФГБНУ НЦН;

Ощепкова Е.В. — рук. отд координации и мониторинга науч. программ, рук. отд. Регистров сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «РКНПК» Минздрава России;

Варакин Ю.Я. — рук. лаб. эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы ФГБНУ НЦН.

Эндоскопическое удаление внутричерепных кровоизлияний и фенестрация симптоматических арахноидальных кист головного мозга

А.О. Гуша, М.С. Семенов, Л.Т. Лепсверидзе, С.О. Арестов

ФГБНУ «Научный центр неврологии», ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России (Москва)

Статья посвящена эндоскопии как основному методу при хирургии внутричерепных кровоизлияний и симптоматических кист. В представленных наблюдениях хирургическое вмешательство осуществлено через трепанационные отверстия с использованием эндоскопических методов. Рассмотрены показания и противопоказания, техническое обеспечение, описана хирургическая техника с наглядными иллюстрациями и примерами. Метод гибкой эндоскопии применен у пациентов с арахноидальными кистами, острыми внутримозговыми и подострыми субдуральными гематомами, не требующими декомпрессивных операций. По нашему мнению, гибкая интракраниальная эндоскопия является эффективным и безопасным минимально инвазивным методом, который может широко применяться в нейрохирургической практике.

Ключевые слова: эндоскопия, фиброэндоскоп, гибкая эндоскопия «Chip-on-tip», геморрагический инсульт, кисты головного мозга, гипертензивные внутримозговые кровоизлияния.

Введение

Нейроэндоскопия является новым направлением в нейрохирургии, имеющим как сторонников, так и противников. Последние адвокатируют преимущественно к сложностям освоения метода и невозможности получения трехмерного изображения на плоском экране монитора, что в настоящее время полностью компенсируется применением 3D эндоскопа. Преимущества данного метода представляют собой совокупность наименее инвазивного эндоскопического доступа и минимальное повреждение окружающих нейроваскулярных структур.

Эндоскопия служит базовым методом операций при различных патологических состояниях. При этом показания к проведению нейроэндоскопического вмешательства еще не окончательно определены. Требование к минимальной травматизации мозговой ткани по ходу нейрохирургического доступа обусловило пересмотр уже существующих хирургических стандартов и стратегий лечения многих нозологических форм.

Основные преимущества эндоскопического метода по отношению к традиционным можно сформулировать следующим образом:

- минимальная травматизация;
- уменьшение частоты и тяжести осложнений;
- сокращение времени пребывания пациента в стационаре, в результате — снижение стоимости лечения;
- косметический эффект.

В конце XIX — начале XX веков под влиянием значительных достижений медицины в области асептики и антисептики произошло становление открытой классической хирургии. Открытые вмешательства преимущественно высокой инвазивности становятся «золотым стандартом» при лечении многих нейрохирургических больных, что впоследствии служило помехой быстрому прогрессу эндоскопии в целом. В современной хирургии традиционные хирургические концепции продолжают подвергаться быстрым изменениям, что дало шанс эндоскопическому методу стать основным в лечении ряда патологических состояниях.

В настоящее время основными показаниями к применению ригидной эндоскопии и эндоскопической ассистенции являются:

- артериальные аневризмы любой локализации (для возможности оценки перфорантов, состоятельности наложенной клипсы и уточнения анатомических особенностей расположения шейки аневризмы);
- опухоли интракраниальной локализации (для возможности идентификации нейроваскулярных структур, снижения рисков нейрохирургических манипуляций);
- хирургия основания черепа.

Несмотря на успех современной эндоскопии, у некоторых нейрохирургов сохраняется амбивалентность и подозрительность к оперативной нейроэндоскопии, что требует более детального изучения вопроса, расширения показаний, проведения рандомизированных исследований. Все это приведет к увеличению частоты применения метода и созданию новой современной доказательной концепции.

Материал и методы исследования

Метод впервые применен нами на практике в 2012 г. после успешного внедрения его в спинальную нейрохирургию [1, 4] и появления цифрового фиброскопа.

За этот период нами прооперировано 19 пациентов: 9 – по поводу субдуральных гематом (различной степени давности), 4 – пациенты с острыми внутримозговыми кровоизлияниями (3 пациента – смешанные гематомы, 2 – с прорывом крови в желудочковую систему, 1 пациент – медиальная с прорывом крови в желудочковую систему), 6 пациентов – с интракраниальными кистами (2 – полушарные, 2 – селлярной области, 1 – области ножки мозга, 1 – полушария мозжечка) (табл. 1).

таблица 1: Характеристика интракраниальной патологии.

№	Нозология	Локализация
1	Подострая субдуральная гематома	Левая лобно-теменно-височная область
2	Подострая субдуральная гематома	Правая лобно-теменная область
3	Подострая субдуральная гематома	Левая лобно-теменно-височная область
4	Подострая субдуральная гематома	Левая лобно-височная область
5	Подострая субдуральная гематома	Правая лобная область
6	Подострая субдуральная гематома	Левая лобно-теменно-височная область
7	Хроническая субдуральная гематома	Правая лобно-теменно-височная область
8	Хроническая субдуральная гематома	Левая лобно-височная область
9	Хроническая субдуральная гематома	Правая лобно-височная область
10	Острая внутримозговая гематома	Область подкорковых ядер справа
11	Острая внутримозговая гематома с прорывом крови в желудочковую систему	Путаменальная гематома справа
12	Острая внутримозговая гематома с прорывом крови в желудочковую систему	Гематома таламуса слева
13	Острая внутримозговая гематома	Область подкорковых ядер справа
14	Арахноидальная киста	Левая лобно-височная область
15	Арахноидальная киста	Левая височная область
16	Арахноидальная киста	Селлярная область
17	Арахноидальная киста	Селлярная область
18	Арахноидальная киста	Киста ножки мозга
19	Арахноидальная киста	Киста ЗЧЯ

таблица 2: Выраженность клинических проявлений до и после проведенного вмешательства.

Симптомы	До операции	После операции
Головная боль	100%	не отмечено
Общая слабость и утомляемость	100%	34%
Боль в области орбиты	34%	16%
Координаторные нарушения	50%	не отмечено
Приступы панических атак	34%	не отмечено
Двоение предметов при взгляде вверх	0%	34% (полный регресс в течение 2 мес)

таблица 3: Неврологические симптомы у пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями.

Неврологические симптомы	До операции	После операции (на 5-е сутки)
Общемозговая симптоматика	100%	25%
Гемипарез	100%	25%
Ограничение зрения вверх	50%	не отмечено
Стволовая симптоматика	50%	25%
Гемигипостезия	75%	75%
Когнитивные нарушения	100%	50%

Оценка эффективности вмешательств осуществлялась на основе следующих критериев и шкал:

I. Для пациентов с арахноидальными кистами:
– неврологический осмотр (табл. 2);
– результаты нейровизуализации (МРТ контроль в динамике) (рис. 10);
– шкала Карновского до и после вмешательства.

II. Для пациентов с кровоизлияниями:
– неврологический осмотр (табл. 3);
– оценка уровня сознания по шкале комы Глазго (ШКГ).

Техническое обеспечение метода

В настоящей работе нами использованы два типа эндоскопов:

– гибкий эндоскоп (фиброскоп) производства “Karl Storz” (Германия) (рис. 1А), с наличием камеры на дистальном конце и имеющего зарегистрированное фирменное название “Chip-on-tip”. Длина рабочей части составляет 70 см. Фиброскоп совместим со стандартной эндоскопической стойкой;
– ригидный эндоскоп производства “Karl Storz” (Германия) (рис. 1Б), с углом обзора 30° и 0°, диаметром 2,4 мм, длиной оптической части 17 см.

Для управления дистальной частью фиброскопа на его основании предусмотрен манипулятор, дающий возмож-

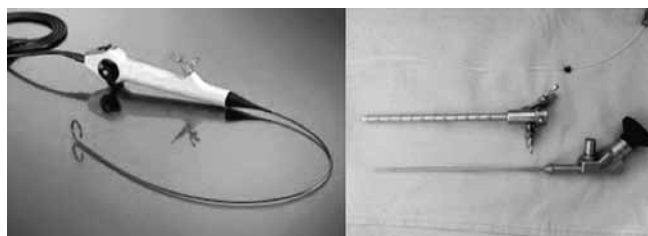


рис. 1: Внешний вид цифрового фиброскопа "Chip-on-tip" (А) и ригидного эндоскопа с используемым портом и канюлей для точечной ирригации (Б).

ность изгиба до 270° в двух направлениях. Эта функция позволяет осуществлять полноценную визуализацию и ревизию интравентрикулярных и внутриполостных пространств.

Диаметр рабочей поверхности составляет 2,7 мм и включает в себя источник света, видеокамеру для передачи изображения и один рабочий канал диаметром 1,2 мм.

Этот канал используется нами для одновременной ирригации и возможности использования манипуляторов для перфорации или захвата какой-либо структуры во время вмешательства (рис. 8). Совместно с гибким эндоскопом в нашей работе параллельно использовалась ригидная оптика фирмы "Karl Storz" из набора для интракраниальной эндоскопии.

Результаты

Во всех случаях наших наблюдений эндоскопический метод лечения использовался как основной (без микрохирургического этапа). После наложения трепанационного отверстия и установки порта осуществлялось введение эндоскопа с последующей визуализацией доступных анатомических пространств. Оценка эффективности вмешательства осуществлялась на основе вышеприведенных шкал и непосредственно методом контрольной нейровизуализации.

В нашей серии осложнений не было. Возможным неудовлетворительным результатом операции у пациентов с арахноидальными кистами и внутрижелудочковыми кровоизлияниями являлся риск развития арезорбтивной гидроцефалии. Это остается одной из основных нерешенных задач, приводящей к неэффективности тривентрикулостомии и требующей в последующем установки вентрикулоперитонеального шунта. Считаем целесообразным предупреждать пациентов о возможной неэффективности проводимого лечения (тривентрикулостомии) и необходимости выполнения ликворошунтирующих операций в отдаленном периоде.

Средний срок госпитализации для пациентов с арахноидальными кистами составил 6 дней, для пациентов с кровоизлияниями — 21 день с учетом проводимой им в послеоперационном периоде реабилитационной терапии.

Средний срок наблюдения составил 14 мес. Регресс неврологической симптоматики у пациентов с кистами отмечен в 100% случаев (6 пациентов). У 11 пациентов (85%) с интракраниальными гематомами имеющаяся симптоматика

регрессировала к 3-им сут послеоперационного периода, за исключением 2-х пациентов (15%) с гематомами в области внутренней капсулы. Полного регресса гемипареза к моменту выписки (21 сут) у них не отмечено.

У 2-х пациентов (33%) с кистами области III желудочка отмечено преходящее нарушение в виде диплопии, регрессирующее в течение месяца (рис. 10).

При контрольном МРТ исследовании у 2-х пациентов (33%) не отмечено динамики размеров кисты, однако имеется полный регресс предъявляемых до операции жалоб (табл. 2).

Серьезных интраоперационных осложнений (кровоотечений, повреждений анатомически значимых структур) зафиксировано не было. Повторных вмешательств, связанных с неэффективностью первого, не производилось.

У пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями после удаления крови из желудочковой системы и одномоментной тривентрикулостомией дисфункции последней за период наблюдения не отмечено. Рассчитанный индекс по шкале «Эффективности выполненной тривентрикулостомии» — 0,7–0,9.

Все пациенты с внутримозговыми гематомами (ВМГ) при поступлении имели уровень сознания по ШКГ: 2 пациента — 12–13 баллов, 1 пациент — 10 баллов, 1 пациент — 14 баллов.

Обсуждение

Основные показания и противопоказания для использования метода в нашей серии.

Показания к применению методики гибкой эндоскопии:

- арахноидальные кисты (любой локализации), требующие хирургического лечения;
- нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу, требующие разрешения окклюзионной гидроцефалии (альтернатива наложению вентрикулярного дренажа);
- внутримозговые гематомы, не требующие выполнения декомпрессивных вмешательств;
- вмешательства, требующие инспекции ликворосодержащих пространств (фенестрация цистерн) с минимальным хирургическим риском и находящихся не в прямой видимости или анатомической доступности.

Противопоказания к применению метода:

- пациент с уровнем сознания ниже 10 баллов по ШКГ;
- необходимость поворота оптики на углы более 120° при отсутствии достаточного пространства для гибкого колена эндоскопа (диаметр поворотного угла — не менее 1,5 см) (рис. 5);
- необходимость выполнения декомпрессивной трепанации черепа.

При арахноидальных кистах глубинной локализации учитывалась необходимость проведения фенестрации кисты и выполнения тривентрикулостомии (рис. 2).

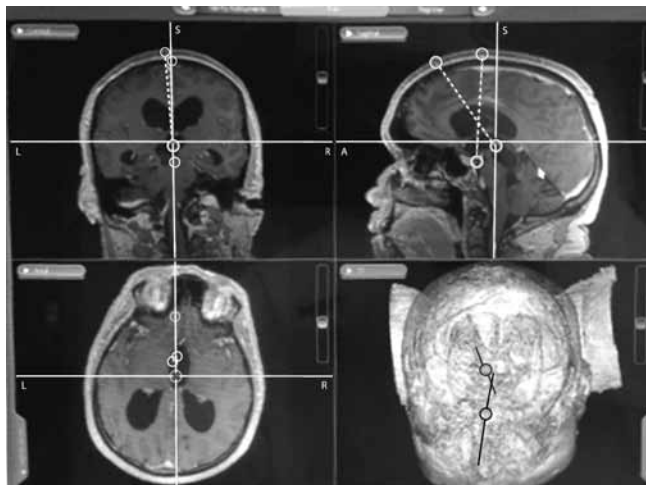


рис. 2: Расчет траектории установки порта.

Для расчета используется наилучшая траектория для выполнения эндоскопической тривентрикулостомии (ЭТС) и траектория для безопасного доступа к кисте. Далее высчитывается середина расстояния, данная точка и является оптимальной для установки порта.

После выполнения стомии дна III желудочка (рис. 3) производилась ревизия стомы гибким эндоскопом с целью фенестрации дупликации мембраны Лилиеквиста (рис. 3, 4).

Необходимо заранее рассчитать положение порта с учетом осуществления безопасного маневра поворота гибкого эндоскопа в полости III желудочка (рис. 5).

Введенный в полость III желудочка эндоскоп позволяет четко визуализировать все структуры, расположенные в непосредственной видимости (рис. 6, 7, 8).

Манипуляции по разделению спаек или проведению фенестрации стенки кисты могут осуществляться как непо-

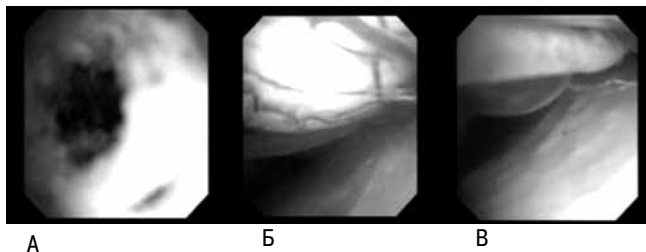


рис. 3: А – внешний вид стомы в "Chip-on-tip";
Б – инспекция ликворного пространства основания черепа;
В – вид ската и ростральной петли ВМА.

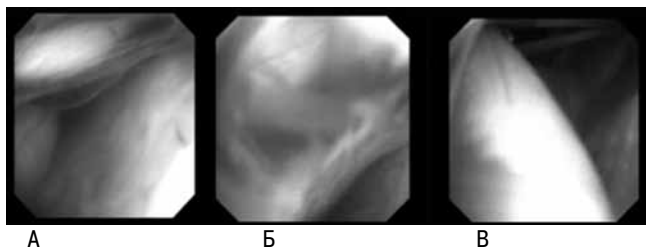


рис. 4: А – идентифицированный корешок 5 нерва;
Б – арахноидальная спайка перед акустико-фациальной группой нервов;
В – ревизия основания ЗЧЯ, визуализируется каудальная группа нервов.

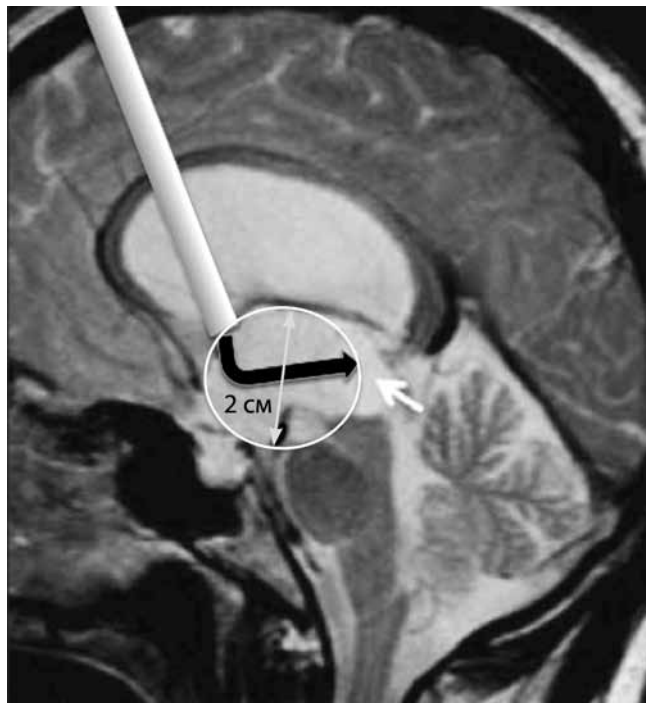


рис. 5: Схема поворота дистальной части гибкого эндоскопа.

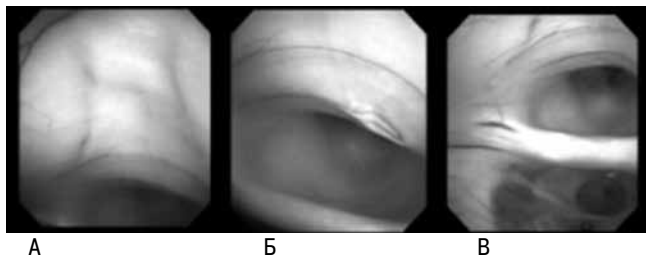


рис 6: Внешний вид, получаемый при повороте гибкого эндоскопа в полость III желудочка.

Визуализируются (А, Б) поперечная спайка эпителиамы (commissura habenularum) и (В) задняя межталамическая спайка (commissura cerebri posterior) вместе с сосудистой основой крыши III желудочка.

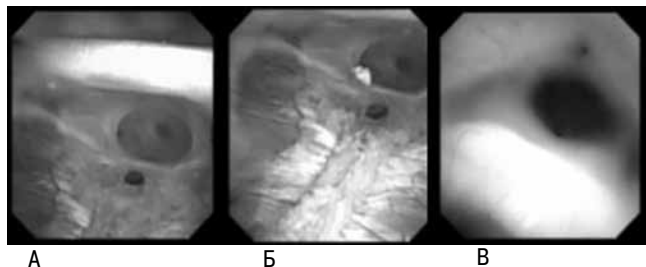


рис 7: Внешний вид при ревизии крыши III желудочка (tela choroidea ventriculi tertii).

Сосудистая основа «сплетения» крыши третьего желудочка; в состав которой входят недоразвитая стенка мозгового пузыря в виде эпителиальной пластинки (lamina epithelialis) (Б) и сросшаяся с ней мягкая оболочка. По бокам от средней линии в хориоидеи (tela choroidea) заложено сосудистое сплетение (plexus choroideus ventriculi tertii) (А). В области задней стенки желудочка находятся поперечная спайка эпителиамы (commissura habenularum) и задняя межталамическая спайка (commissura cerebri posterior) (А), между которыми вдается в каудальную сторону слепой выступ желудочка (recessus pinealis) (В).

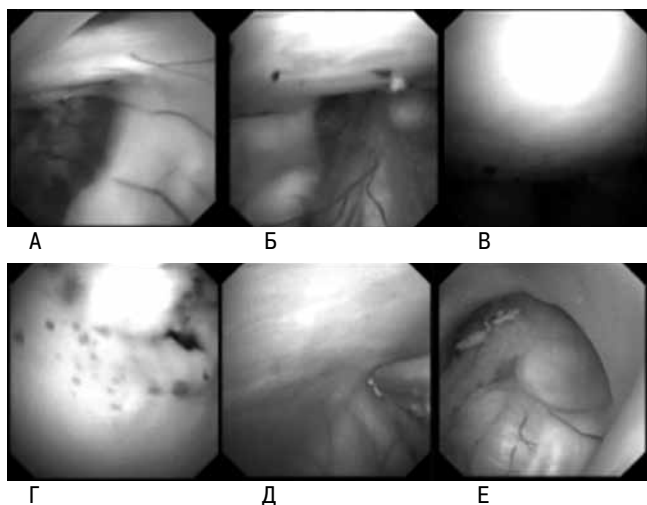


рис. 8: А – задняя межталамическая спайка, сосудистое начало III желудочка; Б, В – внешний вид кисты, выбухающей в просвет III желудочка; Г – перфорация передней стенки кисты относительно оси продвижения эндоскопа; Д – перфорация задней стенки при помощи манипулятора через порт в эндоскопе; Е – вид после перфорации заднемедиальной стенки.

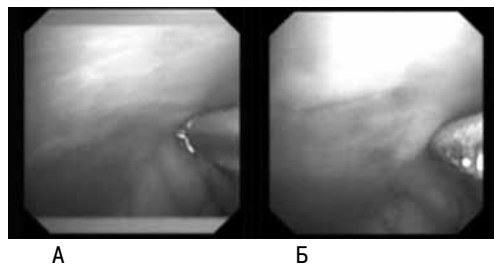


рис. 9: Вид манипулятора при использовании его через канал гибкого эндоскопа.

средственно рабочей поверхностью, так и манипуляторами (рис. 9). Все манипуляции должны быть без чрезмерного применения силы и анатомически обоснованными.

Мелкие кровотечения, возникающие при повреждении сосудов арахноидальной оболочки, часто останавливаются за счет физиологических процессов коагуляции и длительной ирригации или при помощи коагуляции монополярным электродом. В нашей практике мы не встретились со значимыми по объему или продолжительности кровотечениями.

Контрольные исследования (МРТ) осуществлялись на следующий день после операции и через 6 мес после выписки пациента (рис 10).

При поверхностно расположенных кистах вся гибкая эндоскопия осуществлялась по методике "Free hand" (рис. 11, 12).

У пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями, не требующими выполнения декомпрессивных трепанаций черепа (рис. 13), удаление гематом осуществлялось эндоскопически.

Основным условием успешности выполняемой эндоскопии является наличие свободного пространства («эффект

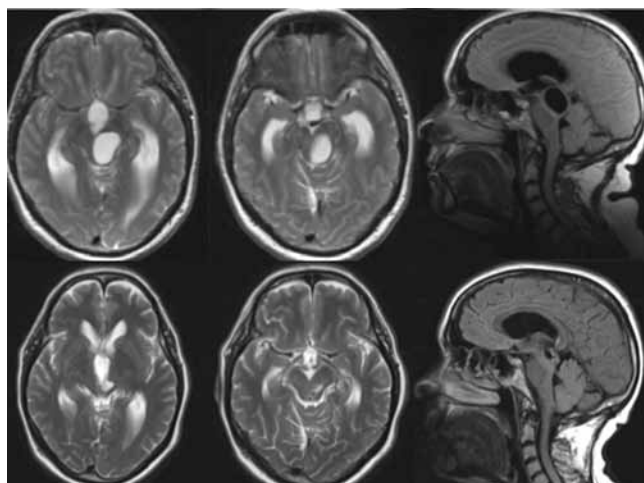


рис. 10: МРТ пациентки с кистой ножки мозга до и после оперативного вмешательства.

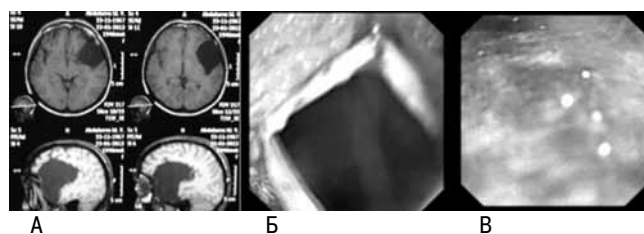


рис. 11: А – МРТ пациентки с арахноидальной кистой (III Types Galassi); Б – вид вскрытой твердой мозговой оболочки (ТМО) при гибкой эндоскопии; В – стенка арахноидальной кисты.

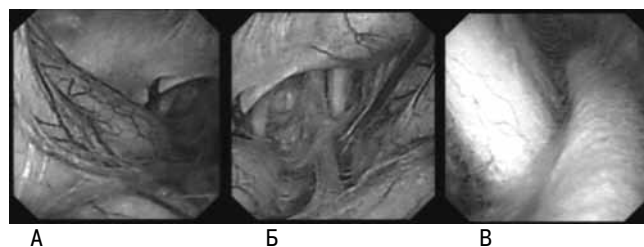


рис. 12: А – внешний вид полости кисты; Б – визуализация основания кисты с идентификацией сонной, средней мозговой артерий, зрительного и отводящего нервов, крыла основной кости; В – продвижение гибкого эндоскопа за передний наклонный отросток в проекции оптико-каротидного треугольника.

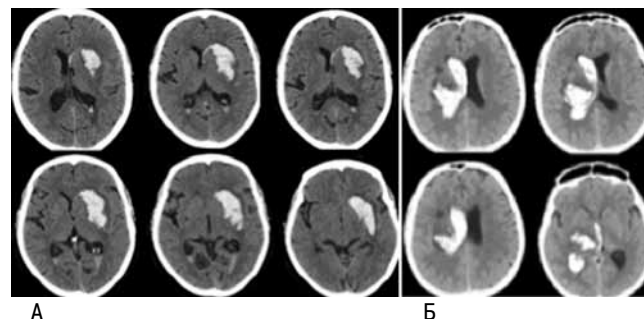


рис. 13: А, Б – СКТ пациентов после гипертензивного внутримозгового кровоизлияния с прорывом крови в желудочковую систему.



рис. 14: А – вид камеры в полости порта;
Б, В – общий вид во время операции.

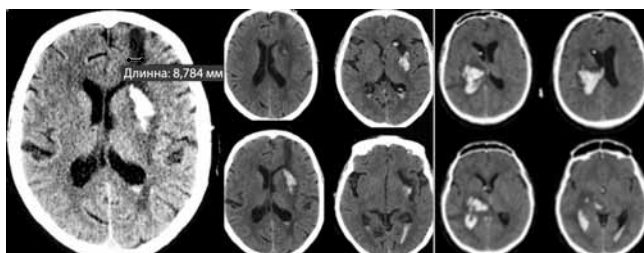


рис. 15: А – интраоперационное СКТ сразу после проведенного вмешательства. Остаточный объем 35% от первоначального. Диаметр энцефалотомии составляет 8,74 мм;
Б – интраоперационное СКТ после удаления внутрижелудочковой части гематомы и установки дренажа для послеоперационного контроля ВЧД при помощи системы Liguogarde.

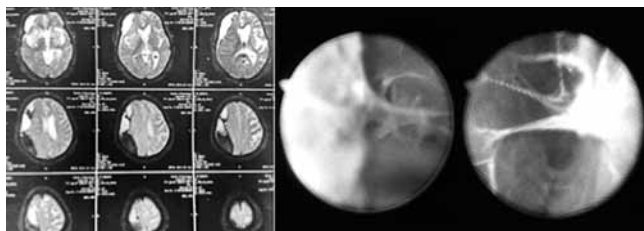


рис. 16: А – МРТ пациента с подострой субдуральной гематомой;
Б – вид спаек в полости капсулы гематомы после удаления ее гемолизированной части.

линзы») между концом порта и эндоскопа. В нашей серии это достигалось путем разницы в длине порта и используемой оптики. Это условие необходимо для визуализации всех производимых манипуляций (рис. 14).

При помощи отсоса, эндоскопических кусачек и активного промывания полости гематомы под контролем видеокamеры осуществлялось постепенное удаление сгустков крови до появления мозгового вещества или визуализации пристеночного фибрина (рис. 14). В нашей серии мы не стремились к радикальному удалению гематом, однако благодаря возможности интраоперационного использования мобильного СКТ «Ceretom» в наибольшем количестве наблюдений удавалось удалять до 80% от исходного объема. Использование более тонкой эндоскопической оптики позволяло одновременно применять инструмент и оптику через один порт.

В случаях удаления внутрижелудочковых кровоизлияний (рис. 15) для более эффективной санации ликвора и возможности мониторингирования внутричерепного давления (ВЧД) на сутки устанавливался вентрикулярный дренаж.

Удаление и дренирование субдуральной гематомы (ХСГ) осуществлялось только под местной анестезией. В полость гематомы устанавливался фиброскоп с последующим отмыванием гематомы и перфорацией визуализированных спаек (идентифицировались на МРТ) (рис. 16). Целесообразность оставления дренажа определялась индивидуально.

Сразу после вмешательства выполнялось контрольное СКТ на мобильном томографе «Ceretom».

Как правило, активизация пациентов проводилась в максимально короткие сроки, за исключением пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями. У них активизация осуществлялась в отделении реанимации с разработкой и осуществлением индивидуальных программ реабилитации согласно тяжести послеоперационного состояния и наличия неврологического дефицита у каждого пациента. По нашему мнению, очень важным этапом послеоперационного ведения пациента является начало его работы с реабилитологом независимо от степени выраженности неврологических нарушений.

В отношении пациентов с арахноидальными кистами вертикализация осуществлялась на следующий день. Проведение люмбальной пункции осуществлялось у всех пациентов с последующим измерением люмбального давления цереброспинальной жидкости и интратекальным введением 1 мл раствора диоксида.

Средний срок госпитализации для пациентов с арахноидальными кистами составил 6 дней, для пациентов с кровоизлияниями – 21 день с учетом проводимой им в послеоперационном периоде реабилитационной терапии.

Заключение

По нашему мнению, гибкая интракраниальная эндоскопия является эффективным и безопасным минимально инвазивным методом, который должен более широко применяться и внедряться в нейрохирургическую практику. Согласно имеющимся литературным данным (Гуша А.О., Арестов С.О., Кашеев А.А. Кистозные и слипчивые спинальные арахноидиты: обзор клинко-морфологических форм, диагностики и методов лечения. Русск. мед. журн. 2013; 21 (30): 1549–1551) и основываясь на опыте применения в нашем отделении, гибкая эндоскопия является одним из инновационных методов в спинальной и интракраниальной хирургии, опыт клинического применения которого ограничен достаточно небольшим числом случаев. Тем не менее интерес нейрохирургов к гибкой эндоскопии растет, что приведет в скором времени к увеличению числа фундаментальных и клинических исследований, связанных с применением гибкой эндоскопии.

Нами приведены показания к применению метода гибкой эндоскопии как самостоятельной процедуры, так и видеоассистенции в дополнение к микрохирургическому методу. Показаны примеры использования эндоскопа при удалении острых внутримозговых гематом, не требующих выполнения декомпрессивных операций в первые сутки. Использование данного метода в первые часы от момента кровоизлияния, возможно, позволит избежать выполнения травматичных, а порой и калечащих микрохирургических вмешательств у пациентов с кровоизлияниями. Предвари-

тельные результаты нашей работы показывают получаемые хирургом преимущества при лечении пациентов с указанной патологией за счет лучшей визуализации и минимальной травматизации окружающих структур. Все это приводит к снижению степени выраженности хирургической агрессии и уменьшению сроков госпитализации. Однако следует учитывать основные ограничивающие факторы:

- постоянное наличие прозрачной среды,
- получаемое плоское 2D изображение.

В настоящее время появились эндоскопы, передающие изображение в 3D, что позволяет получать объемное трехмерное изображение. Использование эффекта линзы так-

же позволяет видеть в непрозрачной среде, однако применение большого количества раствора для промывания полости имеет ограничение в условиях интракраниальной хирургии. Нерешенными вопросами остаются наличие единственного рабочего канала и тонких манипуляционных инструментов, а также трудности при дистанционной остановке кровотечения.

Мы считаем, что дальнейшие исследования позволят расширить показания к использованию гибкой эндоскопии и оценить отсроченные результаты проведенных хирургических вмешательств.

Список литературы

1. Гуца А.О., Арестов С.О. Торакоскопические операции на позвоночнике. Нейрохирургия 2011; 1: 12–19.
2. Камбиев Р.Л., Древаль О.Н. Эндоскопическая ассистенция при удалении базальных опухолей головного мозга. Врач-аспирант. 2011; 2.4 (45): 581.
3. Карахан В.Б. Диагностическая и оперативная внутричерепная эндоскопия (эксперим. исслед.): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1989.
4. Кашеев А.А., Арестов С.О., Гуца А.О. Текалоскопия — новый метод в спинальной нейрохирургии. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2013; 1 (7): 31–38.
5. Крылов В.В., Дашьян В.Г. Новые технологии в хирургии нетравматических внутричерепных кровоизлияний. Неотл. мед. помощь 2013; 3: 48–51.
6. Auer L.M. Endoscopic Evacuation of Intracerebral Haemorrhage, High-tec-surgical Treatment. A New Approach to the Problem? Acta Neurochirurgica 1985; 74: 124–128.
7. Hellwig D., Tirakotai W., Riegel T. et al. Endoscopy in Neurosurgery. Dtsch Arztebl 2007; 104 (4): A 185–191.
8. Jimenez D.F. Intracranial endoscopic neurosurgery. AANS.1998: 185–194.
9. Nezhat C. History of endoscopy. Published by Endo Press, Tuttingen, 2011.

Endoscopic removal of intracranial hemorrhage and fenestration of symptomatic arachnoid cysts in the brain

A.O. Gushcha, M.S. Semenov, L.T. Lepsveridze, S.O. Arestov

Research Center of Neurology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow)

Keywords: *endoscopy, fiberscope, chip-on-tip fiber-optic endoscopy, hemorrhagic.*

This article describes endoscopy as a main surgical approach in the treatment of intracranial hemorrhages and symptomatic cysts of different anatomical locations. In our paper we demonstrate that endoscopy may be used not only with video assistance but as independent surgical method. We discuss indications and contraindications of this method, technical support and surgical

technique, and include clinical cases. Our neurosurgical team was the first in Russia that used method of flexible endoscopy in different ways. In our opinion, flexible intracranial endoscopy is the most effective and minimally invasive method, which should be more widely implemented in neurosurgery practice.

Контактный адрес: Семенов Максим Сергеевич — канд. мед. наук, науч. сотр. отд. нейрохирургии ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-16-53. E-mail: msemenov1983@gmail.com;

Гуца А.О. — зав. нейрохирургическим отд. ФГБНУ НЦН;

Арестов С.О. — ст. науч. сотр. отд. нейрохирургии ФГБНУ НЦН;

Лепсверидзе Л.Т. — асп. кафедры нейрохирургии РМАПО.

фМРТ-картирование алиментарных функциональных зон головного мозга

Е.И. Кремнева, А.С. Суслин, А.Н. Говорин, М.В. Кротенкова, М.М. Танащян, М.А. Пирадов

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Понимание нейрональных механизмов регуляции приема пищи является первостепенной задачей в оценке пищевого поведения человека, как в норме, так и при ожирении. Пролить свет на нейробиологические основы различий в пищевом поведении могут помочь современные методы нейровизуализации, один из которых — функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ). В работе описывается разработанная на базе ФГБНУ НЦН простая в использовании и воспроизводимая зрительная фМРТ-парадигма для оценки системы контроля пищевого поведения у здоровых добровольцев. При помощи описанной парадигмы у данной группы исследуемых выявлены компоненты всех трех звеньев пищевой регуляторной системы и выделена зона интереса — дорсолатеральная префронтальная кора (ДЛПФК).

Ключевые слова: фМРТ, парадигма, головной мозг, пищевая регуляция, ожирение, дорсолатеральная префронтальная кора.

Введение

Функциональная магнитно-резонансная томография в последнее время широко применяется для исследования деятельности функциональных систем головного мозга, как в норме, так и при различных патологических процессах [1–3]. Относительная простота проведения исследований и неинвазивность — отражение локальных изменений нейрональной активности происходит опосредованно через изменения парамагнитных свойств гемоглобина крови, локально притекающей к функционально активным участкам головного мозга — обеспечивают масштабное применение метода фМРТ. Креативным направлением прикладных аспектов фМРТ является использование различных методик воздействия на зоны-мишени исследовательского интереса (стимуляции, торможения, активации и др.). В частности, подобное сочетание исследования активности мозга и транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) может быть использовано для модулирования патологического процесса. Одной из перспективных областей совместного использования фМРТ и ТМС является комплексное лечение ожирения. В последнее время проблема ожирения достигла масштабов эпидемии: по данным Всемирной организации здравоохранения, более 1 миллиарда людей во всем мире имеют избыточный вес и 300 миллионов страдают ожирением [7, 12]. Данная проблема сводится не только к внешним проявлениям, но, что гораздо важнее, имеет ряд очень тяжелых последствий для здоровья населения (сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания). Существующие методы лечения ожирения, к сожалению, в большинстве случаев приводят лишь к кратковременной потере веса, поскольку после прекращения лечения пациенты часто возвращаются к своим пищевым привычкам и пристрастиям [9, 13]. Следовательно, лечение должно быть комплексным, с обязательной коррекцией пищевого поведения. В этом свете, помимо работы диетологов, нутрициологов, психологов и др., представляется интересным использование различных методов стимуляции головного мозга, таких как ТМС.

Но следует помнить, что данные методы требуют четкого понимания нейрональных механизмов регуляции приема пищи.

Головной мозг играет главную роль в модуляции голода и регуляции мотивированного поведения, такого как поглощение пищи. Однако механизмы формирования определенных пищевых привычек еще до конца не ясны. В настоящее время пролить свет на нейробиологические основы различий в пищевом поведении могут современные методы нейровизуализации, один из которых — фМРТ. Активация алиментарных зон коры достигается путем предъявления различных стимулов — зрительных, обонятельных или вкусовых [6]. Уникальный вариант ответа головного мозга на пищу и связанные с ней стимулы может помочь объяснить возбуждение аппетита в той или иной ситуации, а персонализированный подход с индивидуальным картированием функционально значимых зон коры является первым этапом при применении ТМС. Однако прежде чем оценивать нейрональные модели регуляции пищевого поведения у пациентов с избыточной массой тела, необходимо исследовать эту регуляцию в норме, у людей с нормальным индексом массы тела (ИМТ). Поэтому **целью нашей работы** стала разработка воспроизводимой пищевой фМРТ-парадигмы, исследование с ее помощью зон активации головного мозга у здоровых добровольцев (с ИМТ в пределах нормальных значений — 18,5–25 кг/м²) и последующее выделение зон(ы), к которой в дальнейшей работе с пациентами с избыточной массой тела возможно применение стимуляционных методик.

Материалы и методы

В исследование, одобренное локальным этическим комитетом, были включены 23 здоровых добровольца (11 мужчин, 12 женщин); средний возраст составил 31,6 лет (минимальный — 23 года, максимальный — 47 лет), средний ИМТ — 22,14, средняя окружность талии — 74 см. Все пациенты подписали информированное согласие.

фМРТ–парадигма

Исследование проводилось натошак утром. Исследуемых, помещенных в МР-томограф, просили расслабиться и не совершать движений. Задание было представлено зрительной парадигмой с чередованием 9 блоков (по 30 сек. каждый) – крупные изображения преимущественно высококалорийной пищи (торт, свиная отбивная, блины и проч.) чередовались с изображениями умиротворяющих пейзажей. Учитывая, что у испытуемых существуют индивидуальные предпочтения в пище, мы старались представить различные категории еды (сладкое, мясное, молочное), а также исключили людей с ограничениями в пищевом рационе (вегетарианцы).

Протокол МРТ исследований

Все исследования были проведены на МР-томографе Siemens Magnetom Verio 3,0 T. Протокол включал в себя следующие режимы (параметры сканирования представлены в табл. 1):

- 1) T2 – взвешенные изображения (T2-ВИ) для исключения патологических изменений головного мозга.
- 2) Исследование в режиме MPRAGE для получения подробных анатомических данных с целью последующего наложения на них функциональных данных; выполнялось с получением набора из 160 сагиттальных срезов, покрывающих весь объем вещества мозга, с возможностью последующей реконструкции изображений в любых проекциях, объемной реконструкции вещества головного мозга.
- 3) T2* – градиентное эхо в аксиальной проекции для получения данных функциональной активации.

Анализ фМРТ-данных

Оценка полученных данных проводилась при помощи пакета для статистической обработки SPM5 (Wellcome Trust Centre of Neuroimaging, London, UK). Все объемы функциональных данных были выровнены относительно первого для коррекции движения испытуемого, после чего средний функциональный файл линейно корегистрировался с соот-

ветствующим анатомическим файлом с последующей пространственной нормализацией первого (3×3×3 мм) и второго (1×1×1 мм) относительно стандартного пространства координат Монреальского Неврологического Института (Montreal Neurological Institute – MNI). Непосредственно перед статистическим анализом преобразованные функциональные данные размывались при помощи гауссовой функции с размером ядра 6×6×6 мм для увеличения соотношения сигнал–шум (за счет ослабления высокочастотного шума) и компенсации вариабельности строения извилин между субъектами. Статистические параметрические карты генерировались на основании повоксельного сравнения при помощи общей линейной модели (general linear model) [8]. Для снижения артефактов от движения испытуемого параметры ригидной трансформации при выравнивании вводились в качестве регрессоров при статистической обработке первого уровня (для каждого испытуемого).

Предварительный статистический анализ данных, в результате которого были получены сведения о зонах активации в виде цветных карт, наложенных на анатомические данные, и те же самые результаты представлены в цифровом формате с указанием уровня статистической значимости зоны активации, ее объема и координаты в стереотаксическом пространстве MNI. Данный анализ проводился для каждого испытуемого отдельно (порог статистической значимости – $p \leq 0,001$ uncorrected) с последующим анализом группы (модель со случайными уровнями факторов (random effects model) с установленным порогом статистической значимости $pFWECorr < 0,05$ и $p \leq 0,001$ uncorrected).

Для выделения и анализа зон интереса использовались следующие программы на базе SPM5:

- WFU PickAtlas 2.4 (Functional MRI Laboratory, Wake Forest University School of Medicine) для создания масок зон интереса с последующим их наложением на полученные данные;
- xjView 8.4 (Human Neuroimaging Lab, Baylor College of Medicine) для локализации зон интереса по полям Бродманна (ПБ), просмотра и представления полученных данных.

Результаты

В результате групповой обработки фМРТ-данных здоровых добровольцев с использованием пищевой парадигмы обнаружена заинтересованность следующих зон: в обоих полушариях большого мозга – зрительная кора, верхняя теменная доля (7 ПБ), ДЛПФК (9 и 46 ПБ); в левом полушарии – нижняя теменная доля (40 ПБ) и островковая доля, задние отделы таламуса (рис. 1). Объем зон активации, координаты центров кластеров и уровень статистической значимости указаны в табл. 2.

Для дальнейшего анализа нами была выделена зона ДЛПФК как наиболее значимая в когнитивном контроле пищевого поведения и используемая для воздействия на нее стимуляционных методик (см. ниже). Проведен анализ объема активированной ДЛПФК в левом и правом полушариях большого мозга, а также определена латерализация активации указанной зоны в зависимости от уровня статистического порога (полушарием с преобладанием активации ДЛПФК считалось полушарие с более высоким статистическим порогом активации) (рис. 2, табл. 3).

таблица 1: Параметры режимов МР-исследования.

Параметры	Режимы		
	T2–ВИ	MPRAGE	T2*GRE
Время сканирования (мин:сек)	2:02	9:14	4:38
TR (мс)	4000	2300	3000
TE (мс)	118	2,98	30
FOV (мм)	220	256	192
Flip angle (градусы)	134	9	90
Толщина среза (мм)	5	1,2	3
Разрешение матрицы (мм)	320×320	240×256	64×64

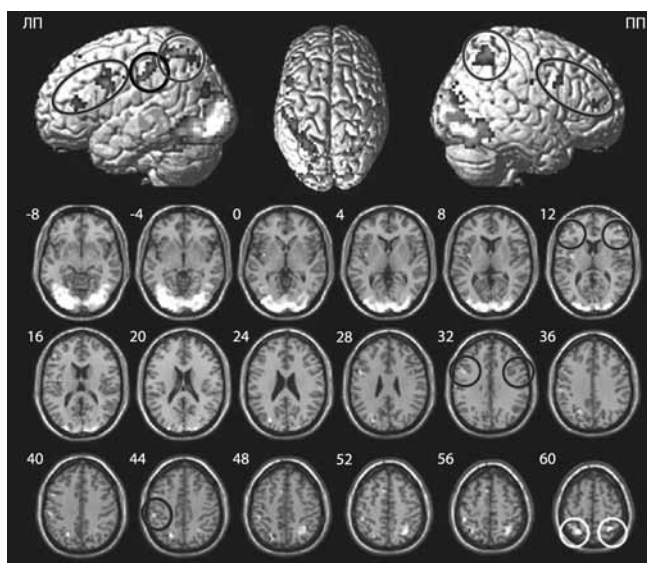


рис. 1: Зоны активации для группы здоровых добровольцев (групповой анализ) при выполнении парадигмы, наложенные на объемное изображение головного мозга (вверху) и срезы в аксиальной проекции (внизу).

Примечание: цветную версию рис. см. на обложке.

ПП – правое полушарие большого мозга, ЛП – левое полушарие. Зеленым цветом обозначена ДЛПФК (9 и 46 ПБ), желтым – верхняя теменная доля (7 ПБ), синим – нижняя теменная доля (40 ПБ). $T > 6,32$, $pFWECorr < 0,05$.

таблица 2: Зоны активации для группы здоровых добровольцев при выполнении парадигмы (групповой анализ).

№	Зона активации	Координаты центра кластера			Объем	Т	ПБ
		х	у	z			
1	Затылочные доли (ПП+ЛП)	-30	-79	-5	2650	14,23	
2	Верхняя теменная доля (ЛП)	-30	-58	58	124	10,15	7
3	Верхняя теменная доля (ПП)	33	-58	52	119	9,35	7
4	Нижняя теменная доля (ЛП)	-45	-37	55	60	9,42	40
5	Средняя, верхняя лобные извилины (ЛП)	-6	14	52	11	8,43	8
6	Островковая доля (ЛП)	-36	-4	13	24	8,3	
7	Нижняя лобная извилина (ЛП)	-48	8	31	57	7,82	9
8	Нижняя лобная извилина (ЛП)	-45	35	13	21	7,71	46
9	Нижняя, средняя лобная извилина (ПП)	54	14	34	14	7,25	9
10	Средняя лобная извилина (ПП)	48	47	13	6	7,82	10
11	Задние отделы таламуса (ЛП)	-9	-31	-2	9	7,69	

Примечание: ПП – правое полушарие, ЛП – левое полушарие. Объем зон активации указан в количестве активных вокселей. Т – уровень статистической значимости. ПБ – поле Бродмана. Координаты центра кластера указаны в стереотаксическом пространстве MNI. $T > 6,32$.

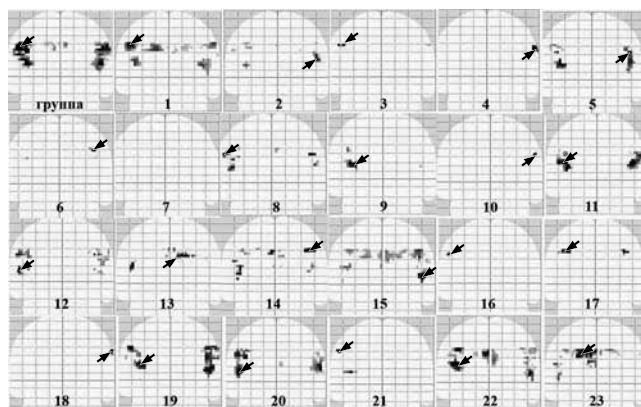


рис. 2: Кластеры активации ДЛПФК (маска по 9 и 46 ПБ), наложенные на коронарные прозрачные проекции головного мозга (glass brain) каждого из добровольцев (1-23) и группы в целом ($T > 3,5$, $p \leq 0,001$ uncorrected). Стрелками обозначен кластер с более высоким статистическим порогом активации.

таблица 3: Данные активации ДЛПФК по группе ($T > 3,5$, $p \leq 0,001$ uncorrected).

№ испытуемого	Пол	ДЛПФК, объем		max пик активации
		ЛП	ПП	
1	м	94	80	ЛП
2	ж	19	18	ПП
3	ж	6	3	ЛП
4	ж	0	10	ПП
5	ж	36	42	ПП
6	м	1	7	ПП
7	м	0	0	–
8	м	25	9	ЛП
9	ж	17	1	ЛП
10	ж	0	1	ПП
11	ж	40	71	ЛП
12	ж	39	37	ЛП
13	ж	12	16	ПП
14	ж	33	37	ПП
15	м	81	140	ПП
16	м	2	0	ЛП
17	ж	18	13	ЛП
18	м	0	2	ПП
19	ж	41	102	ЛП
20	м	87	74	ЛП
21	м	15	0	ЛП
22	м	117	107	ПП
23	м	116	17	ЛП
группа		116	107	ЛП

Примечание: ЛП – левое полушарие большого мозга, ПП – правое полушарие большого мозга. Объем активации указан в количестве активных вокселей.

Как видно из представленных данных, при групповом анализе зоны интереса отмечается преобладание активации слева (как количественное, так и качественное). Однако при индивидуальной оценке данных (табл. 3) видно, что разница в объеме активации слева и справа минимальна, а количество лиц с преобладанием активации слева лишь немного превосходит количество оных с преобладанием активации справа как по объему (12 в ЛП против 10 в ПП, у одного добровольца активация не определялась), так и по локализации кластера с максимальным статистическим уровнем (также 12 в ЛП против 10 в ПП) и статистически не значима ($p > 0,05$). При этом статистически значимых различий в латерализации активации в зависимости от пола не выявлено ($p > 0,05$). Также следует отметить, что у одного добровольца из 23-х (4,3%) активация ДЛПФК не определялась, а у пятерых (21,7%) активация отсутствовала в одном из полушарий.

Обсуждение

Вследствие биологической важности прием пищи контролируется сложной регуляторной системой, которая включает в себя множество резервных звеньев и потому обладает высокой надежностью (рис. 3). Главным элементом этой системы является головной мозг, работа которого осуществляется по принципу «сенсорный вход — интеграция — ответ» [5]. Входящая информация может быть представлена не только вкусовым и механическим пищевым раздражителем в ротовой полости, но и обонятельной, зрительной и даже слуховой и соматосенсорной стимуляцией. В нашей работе сенсорный вход осуществлялся за счет зрительной стимуляции (фотографии пищи), воздействие которой усиливало выраженное чувство голода (исследование проводилось натощак). В условиях МР-томографа этот вид стимуляции является самым распространенным и воспроизводимым вариантом исследования пищевого поведения [6]. Полученная обширная активация зрительной коры (рис. 1) при просмотре изображений еды по сравнению с изображениями пейзажей может быть объяснена большей заинтересованностью в изучении и оценке даже фотографий с едой на фоне чувства голода. Такая активация свидетельствует о важности визуального входа в регуляции пищевого поведения и распознавании потенциальной пищи, особенно в условиях отсутствия запаха и вкуса, как в нашем задании.



рис. 3: Общая схема, отображающая основные факторы и механизмы, определяющие контроль за пищевым поведением и энергетическим балансом (по H.-R. Berthoud и C. Morrison).

Полученная сенсорная информация далее запускает работу второго звена регуляторной нервной системы — интегративного, главенствующую роль в работе которого играет гипоталамус (arcuate nucleus), а также лимбическая система, кора полушарий, средний мозг и ствол мозга [5]. При групповой обработке полученных в нашей работе данных отмечалась активация элементов интегративного звена — таламуса слева, верхних теменных долей (7 ПБ) — зон, как указано выше, включенных в дальнейшую обработку информации, поступающей от затылочных долей (зрительной коры), и передачу ее во фронтальную кору [11].

Для нашего исследования наибольший интерес представляет третье звено системы — ответ головного мозга. Он выражается в форме воздействия на вегетативную и эндокринную системы и опорно-двигательный аппарат (формирование поведения) [5]. И, пожалуй, наиболее интересным и не до конца изученным аспектом организации ответа является то, как пищевая мотивация транслируется в действие. Основными принципами, направляющими поведение, являются награда и наказание. И первый шаг, определяющий отношение к еде в предложенных обстоятельствах, — решить, опасно или безопасно ее употребление, что достигается, главным образом, через процесс обучения. К участкам головного мозга, ответственным за опыт употребления той или иной пищи в контексте окружающей среды и социума, относятся: орбитофронтальная, префронтальная кора, передние отделы поясной извилины, островковая кора (активация которой также была нами получена — табл. 2) и гиппокамп.

Особое внимание мы решили уделить исследованию активации префронтальной коры, а именно ДЛПФК — 9, 46 ПБ, под контролем которой осуществляются кортиколимбические механизмы достижения награды/удовлетворения. ДЛПФК получает сенсорную информацию как о самом организме, так и об окружающей среде, а также эмоциональную и когнитивную информацию от лимбической системы, и тесно связана с зонами, ответственными за планирование движения и его выполнение. Поэтому эта область идеально подходит для трансляции всей имеющейся информации о гомеостазе и окружающей среде в адаптивные поведенческие ответы, т.е. принятие решений и проблема выбора [4, 10] — принятие пищи. Именно благодаря этим характеристикам, а также своему поверхностному расположению, эта область стала основной мишенью нейростимуляционных методик.

В различных исследованиях было показано различное изменение объема активации (как уменьшение, так и увеличение) ДЛПФК в левом и/или правом полушариях у пациентов с ожирением [5, 6]. Поэтому в своей работе мы уделили этой области особое внимание, оценив ее не только по группе, но и индивидуально, — ведь знание распределения активации в норме поможет правильно оценивать результаты при патологии. Достоверные различия в объеме активации между полушариями нами не были получены, что свидетельствует об отсутствии преобладания регуляторной активности одним из полушарий у испытуемых с нормальными показателями ИМТ (в отличие от пациентов с ожирением). Также при разработке фМРТ-парадигмы нам было важно получить воспроизводимую активацию в зоне ДЛПФК. Отсутствие активации в обоих полушариях большого мозга встретилось только у одного испытуемого из 23, что свидетельствует о хорошей воспроизводимости, поскольку в дальнейшем основное внимание будет уделяться именно индивидуальному анализу.

Выводы:

1. В результате проделанной работы удалось создать простую в использовании и воспроизводимую зрительную фМРТ-парадигму для оценки системы контроля пищевого поведения у здоровых добровольцев.

2. При помощи описанной парадигмы выявлены компоненты всех трех звеньев пищевой регуляторной системы и выделена зона интереса — ДЛПФК, воздействие на которую предполагает дальнейший этап работы.

Список литературы

1. Кремнева Е.И., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В. Функциональная магнитно-резонансная томография. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2011; 1: 30–39.
2. Куликова С.Н. Куликова С.Н., Переседова А.В. и др. Динамическое исследование реорганизации коры и структуры проводящих путей при ремиттирующем рассеянном склерозе с парезом кисти. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2014; 1: 22–29.
3. Селивёрстова Е.В., Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя: возможности метода и первый опыт применения в России. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2013; 4: 39–44.
4. Balleine B.W. The neural basis of choice and decision making. J. Neurosci., 2007, 27: 8159–8160.
5. Berthoud H.-R., Morrison C. The Brain, Appetite, and Obesity. Annu. Rev. Psychol., 2008, 59: 55–92.
6. Carnell S., Gibson C., Benson L. et al. Neuroimaging and obesity: current knowledge and future directions. Obesity Reviews. 2011. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00927.x.
7. Ford E.S., Mokdad A.H. Epidemiology of obesity in Western Hemisphere. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2008; 93: S1–S8.
8. Friston K.J., Holmes A.P., Worsley K.J. et al. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. Human Brain Mapping. 1995; 2 (4): 189–210.
9. Mark A.L. Dietary therapy for obesity is failure and pharmacotherapy is the future: a point of view. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2006; 33: 857–862.
10. Murray E.A., O'Doherty J.P., Schoenbaum G. What we know and do not know about the functions of orbitofrontal cortex after 20 years of cross-species studies. J. Neurosci. 2007; 27: 8166–8169.
11. Verhagen J.V. The neurocognitive bases of human multimodal food perception: consciousness. Brain Res. 2007; 53: 271–286.
12. Waxman A., Norum K.R. Why a global strategy on diet, physical activity and health? The growing burden of non-communicable diseases. Public Health Nutr. 2004; 7: 381–383.
13. Wing R.R., Papandonatos G., Fava J.L. et al. Maintaining large weight losses: the role of behavioral and psychological factors. J. Consult. Psychol. 2008; 76: 1015–1021.

Mapping of the brain regions responsible for eating behavior regulation with functional MRI

E.I. Kremneva, A.S. Suslin, A.N. Govorin, M.V. Krotchenkova, M.M. Tanashyan, M.A. Piradov

Research Center of Neurology (Moscow)

Keywords: fMRI, paradigm, brain, perception of food, obesity, dorsolateral prefrontal cortex.

Understanding the neural mechanisms underlying the regulation of eating behavior plays the leading role in assessment of food intake in normal individuals and in patients with obesity. Modern neuroimaging methods, such as functional MRI (fMRI), may shed the light on these mechanisms. A simple and reproducible

visual fMRI-paradigm was developed for the assessment of top-down executive control of eating behavior. Using this paradigm, three main components of the regulatory neural system were revealed, and the region of interest, dorsolateral prefrontal cortex, was identified.

Контактный адрес: Кремнева Елена Игоревна — канд. мед. наук, науч. сотр. отд. лучевой диагностики ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-22-05, факс: +7 (495) 490-22-10. E-mail: moomin10j@mail.ru;

А.С. Суслин — науч. сотруд. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН;

А.Н. Говорин — врач-невролог 1-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН;

М.В. Кротенкова — рук. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН;

М.М. Танащян — зам. дир. по научной и лечебной работе, рук. 1-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН;

М.А. Пирадов — директор ФГБНУ НЦН.

Склероз Бало и Бало-подобные синдромы: диагностика и лечение

А.А. Воробьева, Р.Н. Коновалов, М.В. Кротенкова, А.В. Переседова, М.Н. Захарова

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Под склерозом Бало принято понимать монофазное демиелинизирующее заболевание, характеризующееся формированием в белом веществе головного мозга концентрических очагов. В настоящее время склероз Бало обсуждается как диагноз при выявлении на МРТ двух и более концентрических участков демиелинизации, накапливающие контрастное вещество по одному и более кольцу или его части. За вековой период изучения склероза Бало в литературе изложены основные четыре теории патогенеза концентрического склероза: теория концентрической ремиелинизации, теория дистальной олигодендроцитопатии, коллоидная теория и теория астроцитопатии. Однако ни одна из теорий не дает полного объяснения всех особенностей заболевания. Одной из таких особенностей является возможность формирования концентрических очагов как при монофазном склерозе Бало, так и при Бало-подобных синдромах в рамках очередного обострения хронического демиелинизирующего заболевания. Как в случае склероза Бало, так и Бало-подобных синдромов, высока вероятность устойчивости к иммуносупрессивной терапии, в связи с чем лечение необходимо начинать сразу после выявления концентрических очагов демиелинизации. При неэффективности глюкокортикостероидной терапии возможно применение плазмафереза и цитостатической терапии.

Ключевые слова: склероз Бало, концентрические очаги, демиелинизирующие заболевания.

Введение

Под склерозом Бало исторически принято понимать фульминантное демиелинизирующее заболевание, характеризующееся формированием в белом веществе головного мозга концентрических очагов, на срезе напоминающих спил дерева или срез луковицы. Впервые концентрические элементы в очагах демиелинизации были упомянуты Отто Марбургом в 1906 г., а в 1927 г. Иозеф Бало описал клинический случай и результаты патологоанатомического исследования, в ходе которого были выявлены концентрические очаги с чередованием миелинизированных и демиелинизированных волокон. [1, 2]. В последующем очаги концентрической демиелинизации были названы именем Бало. С появлением компьютерной томографии появились описания прижизненного диагностирования склероза Бало по результатам биопсии. В настоящее время данный вариант демиелинизации диагностируется по специфической картине МРТ и монофазному течению заболевания, но четких критериев до сих пор не разработано. Концентрический склероз Бало входит в рубрику МКБ-10 «Другие демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы» и кодируется G37.5.

По данным МРТ, этот диагноз впервые был поставлен в 1989 г. Сейчас склероз Бало обсуждается как диагноз при выявлении на МРТ двух и более концентрических участков демиелинизации, накапливающих контрастное вещество по одному и более кольцу или его части. Максимально часто встречается локализация концентрических очагов в белом веществе лобных и теменных долей полушарий большого мозга, однако описаны случаи поражения мозжечка, ствола головного мозга и спинного мозга.

Распространение МРТ-диагностики позволило накопить данные по клинической картине заболевания. Склероз

Бало относится к редким заболеваниям нервной системы, с несколько большей распространенностью в странах Азии. Женщины и мужчины заболевают одинаково часто, большинство случаев склероза Бало приходится на возрастную группу 20–50 лет. В литературе описаны различные варианты течения заболевания (от бессимптомного, спонтанно регрессирующего до фульминантного, резистентного к иммуносупрессивной терапии). Заболевание может быть как монофазным, подобно острому рассеянному энцефаломиелииту (ОРЭМ), так и очередным обострением хронического демиелинизирующего заболевания. Симптоматика чаще всего развивается подостро, в течение нескольких дней или недель. В неврологическом статусе в большинстве случаев выявляется очаговая симптоматика, часто с когнитивным дефицитом. Несмотря на изначально большую зону поражения, общемозговые симптомы, как правило, появляются на поздних стадиях заболевания.

О причине и патогенезе формирования этих загадочных колец врачи и ученые задумывались с момента их описания. За вековой период изучения склероза Бало в литературе изложены четыре теории патогенеза концентрического склероза:

1. Теория концентрической ремиелинизации.
2. Теория дистальной олигодендроцитопатии.
3. Коллоидная теория.
4. Теория астроцитопатии.

Самой ранней была теория концентрической ремиелинизации. Предположение о неравномерно происходящей ремиелинизации было опровергнуто в ходе динамического наблюдения за развитием очагов на МРТ и по результатам гистологических исследований.

Атипичные формы демиелинизации соответствуют одному из морфологических вариантов демиелинизации при

РС, описанных С. Luchinetti и соавт. в 2012 г. Склероз Бало соответствует третьему варианту — варианту дистальной олигодендропатии, при котором выявляется апоптоз олигодендроцитов и снижение экспрессии миелин-ассоциированного гликопротеина, отсутствие циклической нуклеотидной фосфодиэстеразы в миелине. Для очагов демиелинизации третьего типа было выдвинуто предположение о «гистотоксической» ишемии, причиной которой является поражение митохондрий, похожее на их повреждение при действии цианидов. Однако данная теория не объясняет существования нескольких вариантов течения одного морфологического варианта демиелинизации.

В 1896 г. немецкий химик Р. Лизеганг обнаружил периодическое осаждение соединений в гелевых средах, напоминающее годичные кольца на спиле дерева. Позже эти концентрические структуры были названы именем Лизеганга. Структуры Лизеганга обычно получают при диффузии одного из исходных веществ через гель, содержащий другое вещество, способное с первым образовывать нерастворимый осадок. Возможный физический механизм, объясняющий образование структур Лизеганга, был впервые предложен В. Оствальдом в 1897 г. Теория рассматривается биохимиками как возможное объяснение формирования в ткани мозга очагов Бало, однако предположения о реагентах, участвующих в данном процессе, пока носят самый общий характер. Меж тем стоит отметить, что в природе подобный процесс встречается весьма часто: годовые кольца деревьев, кольца в структуре некоторых минералов, круги грибочки — все это примеры колец Лизеганга. Вероятно, что кольца при склерозе Бало являются одним из таких примеров.

Открытие того факта, что в очагах склероза Бало не экспрессируется один из мембранных водных каналов астроцитов — аквапорин-4 — послужило основанием для построения теории о первоначальной роли астроцитов в развитии данной формы демиелинизации.

Терапия

По терапии склероза Бало имеются данные лишь IV класса доказательности. Основными методами терапии являются: пульс-терапия глюкокортикостероидными препаратами, высокообъемный плазмаферез, цитостатическая терапия (митоксантрон). Нет четких показаний к применению какого-то одного из указанных методов, однако обычно придерживаются эскалирования в порядке: пульс-терапия, плазмаферез, цитостатики, прибегая сразу к плазмаферезу или цитостатической терапии в наиболее тяжелых случаях. Описание благоприятных исходов объединяет постановка диагноза и начало «агрессивной» терапии уже на самых ранних стадиях заболевания. Описан один случай склероза Бало у больного с РС на фоне терапии интерфероном-бета1а.

Клиническое наблюдение

Пациент М., мужчина 55 лет, сотрудник офиса. Семейный анамнез не отягощен. Хронические заболевания на момент обращения отрицал. В октябре 2008 г. обратился к неврологу по поводу нарушения координации движений, нечеткости речи, легкой слабости в правой руке. Была выполнена МРТ головного мозга, выявлен очаг демиелинизации в стволе головного мозга с распространением на правую ножку мозжечка (рис. 1).

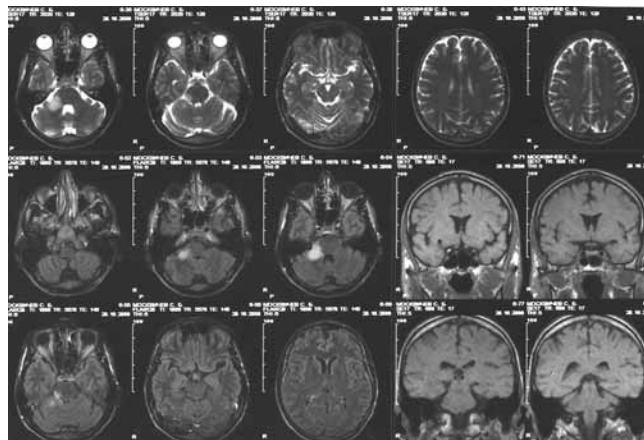


рис. 1: МРТ головного мозга от октября 2008 г.

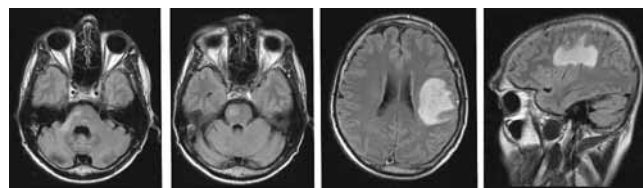


рис. 2: МРТ головного мозга от ноября 2011 г.

Проводился дифференциальный диагноз между новообразованием и демиелинизирующим процессом. Была назначена терапия дексаметазоном 8 мг/с N 10. На фоне лечения симптоматика полностью регрессировала через 3 недели. На МРТ головного мозга от января 2009 г. — положительная динамика, значительное уменьшение интенсивности очага. В последующем чувствовал себя хорошо, продолжал работать.

В октябре 2011 г. возникло нарушение речи (стало сложно произносить слова, стал переставлять буквы в словах при произношении и написании), позже присоединились снижение чувствительности на лице справа, затруднение движений в правой кисти, асимметрия лица, поперхивание при еде. На МРТ головного мозга от 9 ноября 2011 г. выявлен большой очаг повышенной интенсивности МР-сигнала в режимах T2, T2df, ДВИ, концентрической структуры в белом веществе лобной и теменной долей левого полушария большого мозга (рис. 2).

Пациент был госпитализирован в Научный центр неврологии. На момент госпитализации в неврологическом статусе: сенсомоторная афазия с преимущественным моторным компонентом. Гипестезия на лице справа по I, II ветвям тройничного нерва. Сглаженность правой носогубной складки. Дизартрия, легкая дисфония. Язык по средней линии. Грубое нарушение суставно-мышечного чувства в правой кисти. Пальценосовая проба выполняется с дисметрией справа, пяточно-коленная проба выполняется удовлетворительно. Было проведено дообследование: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ЭхоКГ, общий и биохимический анализ ликвора — без значимых особенностей; маркеры аутоиммунных системных заболеваний, онкомаркеры — отрицательно. ПЦР анализ ликвора на инфекционные возбудители — отрицательно. Учитывая эпизод демиелинизирующего поражения в 2008 г., был поставлен диагноз:

рецидивирующее демиелинизирующее заболевания ЦНС с Бало-подобными очагами. Была проведена пульс-терапия метипредом в общей дозе 7000 мг с последующим применением преднизолона per os.

На третий день приема таблетированного преднизолона у пациента развился выраженный парез правой руки. При МРТ головного мозга от 27 ноября 2011 г. выявлены изменения по периферии вышеописанной зоны в левом полушарии большого мозга, обусловленные наличием цитотоксического отека. Проведено 2 сеанса плазмафереза. В неврологическом статусе положительной динамики отмечено не было. На МРТ головного мозга дополнительно был выявлен тромбоз верхнего сагиттального синуса. Начата антикоагулянтная терапия (фраксипарин 0,3 Ед подкожно 2 раза в день) в течение 21 дня с последующим переходом на непрямые антикоагулянты. В неврологическом статусе отмечена небольшая положительная динамика: появление движений в проксимальных отделах правой руки.

В январе 2012 г. отмечено ухудшение состояния: нарастающая слабость в руке до плечей, появилась слабость в правой ноге. На МРТ от января 2012 г.: увеличение в размерах ранее выявленных зон в левом и правом полушариях большого мозга, обе вышеописанные зоны накапливают контрастное вещество. 30 января 2012 г. проведена цитостатическая терапия митоксантроном 16 мг однократно. В неврологическом статусе вновь была отмечена отрицательная динамика. В дальнейшем на фоне продолженного приема

преднизолона и повторных инфузий митоксантрона отмечалась положительная динамика в виде уменьшения двигательных нарушений.

По настоящий момент у пациента более не выявлялась отрицательная динамика в неврологическом статусе или по данным МРТ.

Обсуждение

Рассмотренный нами клинический пример отражает все сложности диагностики и лечения склероза Бало и Бало-подобных синдромов.

Одной из таких особенностей является вероятность высокой устойчивости к иммуносупрессивной терапии и необходимость начинать лечение сразу после выявления такого рода очагов и эскалацию терапии вплоть до цитостатической терапии. Необходимо помнить о рисках, сопряженных с применением глюкокортикостероидов в высоких дозах, проведением плазмафереза. Так, сочетание нескольких факторов риска гиперкоагуляции в рассмотренном нами случае привели к развитию тромбоза венозного синуса.

Таким образом, возможности современной ранней диагностики и терапии склероза Бало позволяют предотвратить летальный исход данного заболевания.

Список литературы

1. Balo J. Leukoencephalitis periaxialis concentrica. Arch Neurol Psychiatr. 1927; 28: 108–124.
2. Barun B., Adamec I., Habek M. Balo's Concentric Sclerosis in Multiple Sclerosis Intern Med. 2012; 51: 2065–2066.
3. Casraigne P., Escourolle R., Chain F. et al. Sclerose concentrique de Balo. Rev Neurol (Paris). 1984; 140: 479–487.
4. Chu M.L., Zamuco J., Perez M.C. et al. Balo's concentric sclerosis — a case report. Folia Psychiatr Neurol Jpn. 1982; 36: 417–420.
5. Graber J.J., Kister I., Geyer H. et al. Neuromyelitis optica and concentric rings of Baló in the brainstem. Arch Neurol. 2009; 66 (2): 274–275.
6. Hardy T.A., Miller D.H. Balo's concentric sclerosis. Lancet Neurol. 2014; 13 (7): 740–746.
7. Khonsari R.H., Calvez V. The Origins of Concentric Demyelination: Self-Organization in the Human Brain Human Brain Self-Organization PLoS ONE. 2007; 2(1): 150–155.
8. Lucchinetti C., Bruck W., Parisi J., M.D. et al. Heterogeneity of Multiple Sclerosis Lesions: Implications for the Pathogenesis of Demyelination Annals of Neurology. 2000; 47: 707–717.
9. Matsuoka T., Suzuki S.O., Iwaki T. et al. Aquaporin-4 astrocytopathy in Balo's disease Acta Neuropathol. 2010; 120 (5): 651–607.
10. Moore G.R.W., Neumann P.E., Suzuki K. et al. Balo's concentric sclerosis: new observations on lesion development Ann Neurol. 1985; 17: 604–611.
11. Murburg O. Die so-genannte 'akute multiple sklerose' (Encephalomyelitis periaxialis scleroticans). Jahrb Psychiatr. 1906; 28: 213–312.
12. Ordinario A., Tabira T. Fifteen autopsied cases of concentric sclerosis (Balo) seen in the Philippines. Int Center Med Res Ann. 1987; 139–148.
13. Rao M-L., Lu D-S., Lin S-H. et al. Clinical and pathological studies on ten cases of Baló's concentric sclerosis. Chin J Neurol Psychiatr. 1983; 16: 299–302.
14. Spiegel M., Krueger H., Hofmann E., Kappos L. MRI study of Baló's concentric sclerosis before and after immunosuppressive therapy. J Neurol. 1989; 236: 487–488.
15. Stadelmann C., Brück W. Lessons from the neuropathology of atypical forms of multiple sclerosis Neurol Sci. 2004; 25: 319–322.

Balo's concentric sclerosis: is it pathogenic subtype of Multiple Sclerosis or distinct disorder?

A.A. Vorobyeva, R.N. Konovalov, M.V. Krotenkova, A.V. Peresedova, M.N. Zakharova

Research Center of Neurology (Moscow)

Keywords: *Balo's sclerosis, concentric lesions, demyelinating disorders*

Balo's concentric sclerosis is a monophasic demyelinating disease characterized by alternating rings of demyelinated and myelinated axons, and it is most frequently diagnosed by magnetic resonance imaging. At the present time Balo's sclerosis is discussed in case of MRI detection of two or more concentric areas of demyelination, one or more ring of that is enhanced by the contrast. For 100-year period of the study there are 4 main theory of pathogenesis of Balo's sclerosis: theory of concentric demyelination, theory of distal oligodendrocytopathy, colloid theory

and theory of astrocytopathy. None of the theories includes all details of the disease. One of the details is concentric lesions in monophasic Balo sclerosis and in Balo-like syndromes in chronic demyelinating disorders. In case of Balo's sclerosis and Balo-like syndromes probability of resistant to immunosuppressive therapy is very high. So glucocorticosteroid therapy must be initiated right after concentric demyelination determination on MRI. In case of ineffectiveness of glucocorticosteroid therapy plasmapheresis and cytostatic therapy could be applied.

Контактный адрес: Воробьева Анна Александровна — мл. науч. сотр. ФГБНУ «Научный центр неврологии»; 125367, Москва Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-10. E-mail: vorobyevaaa@gmail.com;

Коновалов Р.Н. — ст. науч. сотр. ФГБНУ НЦН;

Кротенкова М.В. — рук. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН;

Переседова А.В. — вед. науч. сотр. ФГБНУ НЦН;

Захарова М.Н. — вед. науч. сотр. ФГБНУ НЦН.

Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях:

поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения?

Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения

М.А. Пирадов, М.М. Танащян, М.А. Домашенко, Д.В. Сергеев, М.Ю. Максимова

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Двумя стратегическими направлениями специфической терапии инсульта являются реперфузия, т.е. улучшение кровоснабжения области ишемии головного мозга за счет восстановления мозгового кровотока и профилактики тромбообразования, и нейропротекция — поддержание метаболизма ткани мозга и защита ее от структурных изменений. В статье представлен критический обзор основных нейропротекторных препаратов (нимодипин, магния сульфат, пирацетам, этилметилгидроксипиридина сукцинат, холина альфосцерат, церебролизин, альбумин, цитиколин, эдаравон), а также гипотермии, применяемых в остром периоде инсульта, с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: инсульт, нейропротекция, доказательная медицина.

Актуальность проблемы

В Российской Федерации, как и в мире, инсульт является важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено высокими показателями заболеваемости, смертности и инвалидизации.

Органы официальной статистики РФ рассматривают цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) как одну нозологическую форму, не выделяя отдельно инсульт. Учитывая тот факт, что в структуру ЦВЗ входят как острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) преходящего и стойкого характера, так и хронические формы ЦВЗ (начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга, различные варианты течения дисциркуляторной энцефалопатии, сосудистая деменция), достоверные эпидемиологические данные по распространенности инсульта в РФ отсутствуют. По данным статистического анализа, ежегодно в России инсульт поражает около полумиллиона человек с показателем заболеваемости 3 на 1000 населения [15]. При этом показатель заболеваемости оценивается как 400–450 тыс. случаев инсульта, из них на долю ишемического инсульта (ИИ) приходится около 80% [4], т.е. заболеваемость ИИ в России составляет 320–340 тыс. случаев в год [7].

По данным Всемирной организации здравоохранения [5], инсульт занимает второе место в мире среди причин смертности. Так, показатель смертности от инсульта составил 6,2 млн чел. за 2011 г. По данным Федеральной службы государственной статистики РФ, ЦВЗ занимают второе место

в структуре смертности от болезней системы кровообращения (39%) и общей смертности населения (23,4%) [15]. Ежегодная смертность от инсульта в РФ оценивается как 374 на 100 тыс. населения [15]. При этом в так называемый острый период инсульта, составляющий в среднем 21 сут с момента его развития, летальность достигает 35%; в течение года погибает еще 15% из выживших пациентов [3, 7]. В экономически развитых странах смертность от инсульта оценивается в 11–12%, при этом смертность населения от ЦВЗ в РФ в 4 раза выше, чем в Канаде и США [1, 21, 58].

ОНМК являются одной из причин стойкой утраты трудоспособности населения во всем мире [45]. Так, инвалидизация от инсульта занимает первое место среди причин первичной инвалидизации, достигая, по данным разных авторов, 40% [2, 7, 16].

Система лечения ИИ складывается из неотложной госпитализации пациентов с подозрением на инсульт в стационары с отделениями для лечения больных с ОНМК, проведения базисной и специфической терапии ИИ, определение и проведение мер вторичной профилактики инсульта, а также ранней активизации и реабилитации пациентов [45, 53].

Под проведением **базисной терапии** понимают мероприятия по уходу за пациентами, а также контроль и своевременную коррекцию нарушений жизненно-важных функций (коррекция нарушений оксигенации, поддержание адекватных показателей гемодинамики, волемии, кислотно-щелочного и электролитного состояния и др.), температуры тела, гликемии, профилактику и лечение неврологических (отек головного мозга, окклюзионная гидроцефалия) и висцеральных осложнений (инфекционные осложнения, тромбоз

вен нижних конечностей, тромбоэмболические осложнения, аспирационные осложнения у пациентов с нарушениями глотания и др.).

Двумя стратегическими направлениями **специфической терапии** инсульта являются *реперфузия* — улучшение кровоснабжения области ишемии головного мозга за счет восстановления мозгового кровотока и профилактики тромбообразования, и *нейропротекция* — поддержание метаболизма ткани мозга и защита ее от структурных изменений.

По данным контролируемых исследований, при ишемическом нарушении мозгового кровообращения наиболее эффективным методом лечения является реперфузионная терапия, в частности, восстановление проходимости сосудов мозга при помощи внутривенного введения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (альтеплазы). Применение этого средства у определенной группы пациентов с ИИ улучшает функциональное восстановление через 90 дней и приводит к статистически значимому снижению показателя летальности по сравнению с плацебо [45, 53]. Внутривенное введение альтеплазы (рекомбинантного тканевого активатора плазминогена, rt-PA) в дозе 0,9 мг/кг (максимально — 90 мг; 10% болюсно и последующей инфузией в течение 60 мин) в первые 4,5 ч от начала ИИ — системный тромболизис — получило самый высокий уровень доказательности (класс I, уровень A) и рекомендовано к применению как в европейских (ESO) [45], так и в североамериканских (AHA-ASA) [53] руководствах по ведению пациентов с острым ИИ.

Вторым методом реперфузии, обладающим столь же высоким уровнем доказательности, является назначение препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК) в течение первых 48 ч от развития неврологической симптоматики. Оценке эффективности терапии АСК при ее назначении в течение первых 48 ч ИИ посвящено два крупных исследования: IST [52] и CAST [23]. Сопоставление результатов этих двух исследований позволило рекомендовать как можно более раннее назначение препаратов АСК при ИИ [45, 53]. При этом следует иметь в виду, что при прочих равных условиях применение АСК в остром периоде ИИ не является альтернативой тромболитической терапии. Также не рекомендовано применение АСК в течение первых 24 ч после проведения тромболизиса [45, 53].

Следует отметить, что другие методы реперфузии, такие как селективный (интраартериальный тромболизис) [37], комбинация системного и селективного методов назначения тромболитиков [64], механическая тромбэктомия [65, 72, 78, 79, 85] обладают более низким уровнем доказательности, а следовательно, не могут быть широко использованы в рутинной клинической практике [45, 53]. Также другие классы антитромботических препаратов — прямые антикоагулянты (нефракционированный гепарин, гепарины низкого молекулярного веса) в терапевтических дозировках, тромбоцитарные антиагреганты (клопидогрел, тиклопидин, дипиридамол, комбинация клопидогрела и АСК, комбинация дипиридамола и АСК) — не показаны пациентам в остром периоде ИИ вследствие либо высокого риска развития геморрагических осложнений в первом случае (прямые антикоагулянты), либо в силу недостаточной доказательной базы во втором случае (тромбоцитарные антиагреганты) [45, 53].

В этой связи разрабатываются подходы к нейропротекции как альтернативной терапии ИИ. Под нейропротекцией подразумевается любая стратегия лечения, которая защищает клетки головного мозга от гибели в результате ишемии, т.е. предотвращает, останавливает или замедляет окислительные, биохимические и молекулярные процессы, которые имеют место при развитии необратимого ишемического повреждения [39].

Основные тенденции разработки нейропротективных препаратов

За последние 20 лет на исследование и разработку средств для лечения инсульта было затрачено около 1 млрд долларов, однако достигнутые результаты не сопоставимы с этими огромными вложениями [35]. Определенную надежду на успех вселяют экспериментальные исследования, которые позволили получить неоспоримые доказательства того, что с помощью ранней нейропротекции можно добиться восстановления до 80% объема ишемизированной ткани. В связи с этим количество исследований в области нейропротекции увеличивается с каждым годом. Выявлены различные механизмы повреждения нервной ткани при ишемии и установлены мишени для терапевтического вмешательства: практически каждый элемент патофизиологического каскада является точкой приложения того или иного нейропротективного средства. Тем не менее эффективные в экспериментальных исследованиях препараты не продемонстрировали убедительной клинической эффективности [38]. Ни один из препаратов, обладавших эффективностью, по крайней мере, у некоторых подгрупп пациентов или в исследованиях 2-й фазы, не продемонстрировал клинической эффективности в крупных исследованиях 3-й фазы [60, 70]. Ярким примером этого может служить акцептор свободных радикалов NXY-059: возлагавшиеся на него большие надежды основывались на положительных результатах исследования SAINT I, проведенного у 1722 пациентов [56], не подтвердившиеся в дальнейшем в более масштабном исследовании 3-й фазы SAINT II [75, 76].

Неудача исследований нейропротективных препаратов в клинических условиях в основном связывалась с тем, что модели церебральной ишемии у животных, на которых выявлялась эффективность препаратов, не в полной мере отражают условия формирования инфаркта головного мозга у человека. Последний является в значительной степени более гетерогенным, чем воспроизведенные в стандартизированных лабораторных условиях модели ишемии. Основные претензии к экспериментальным исследованиям включали в себя использование препаратов у человека в недостаточно эффективной дозе или вне соответствующего «временного окна», несовершенство методик прекращения кровоснабжения ткани мозга у животных (временная или постоянная окклюзия средней мозговой артерии), а также использование в доклинических исследованиях молодых, здоровых животных, в то время как большинство пациентов с инсультом относятся к популяции пожилых людей, страдающих такими заболеваниями, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, инфаркт миокарда и т.д., которые могут влиять на структуру гематоэнцефалического барьера, коллатеральное кровообращение или нейроиммунную систему. Под сомнение ставилась также адекватность размера выборки и дизайна доклинических исследований. В конце 1990-х гг. группой представителей научных кругов и фармацевтической промышленности были разра-

ботаны рекомендации по доклинической разработке нейропротективных препаратов [44, 80, 81], направленные на устранение указанных недостатков (критерии STAIR). При анализе 912 препаратов, изучавшихся на доклиническом этапе, и 14 препаратов, исследовавшихся у человека, оказалось, что эффективность средств, дошедших до стадии клинических исследований, и препаратов, разработка которых прекратилась еще в лабораторных условиях, в целом не отличалась [66]. Исследования только 4 препаратов/вмешательств были проведены в соответствии со всеми 10 критериями STAIR: к ним относились исследования гипотермии, NXY-059, антагониста NMDA-рецепторов ARL15896 и основного фактора роста фибробластов. В итоге в клинических условиях нейропротективные свойства были доказаны только для гипотермии после остановки сердца [20]. Вероятно, для того, чтобы тот или иной препарат смог добиться успеха на клиническом этапе разработки, потребуется внедрение разработанных в 2000 г. критериев STAIR для клинических исследований 2-й и 3-й фаз [81]. В то же время следует отметить, что с момента опубликования отрицательных результатов исследования SAINT II и внедрения требований STAIR так и не произошло какого-либо значимого улучшения качества доклинических исследований нейропротективных препаратов [70].

Ниже представлен краткий критический обзор наиболее важных для клинической практики препаратов (в обзоре используются только МНН препаратов) и вмешательства, обладающих нейропротективным действием, в том или ином объеме используемых в мировой или отечественной практике.

Нимодипин

Ионы кальция играют центральную роль в ишемическом повреждении ткани мозга. Блокатор кальциевых каналов нимодипин обладает эффектом в отношении нейронов, препятствуя транспорту кальция в клетку, а также вызывает расширение мозговых сосудов. В 5-ти наиболее крупных клинических исследованиях нимодипина при приеме внутрь и в/в введении участвовало около 3400 пациентов, а в метаанализе, проведенном Кокрановским сообществом, исследовались данные 7500 пациентов. Во всех исследованиях и метаанализе были получены отрицательные результаты [51, 61]. Основной проблемой в этих исследованиях было позднее начало терапии (спустя 24–48 ч после начала инсульта). В ряде исследований объем выборки был слишком малым, чтобы продемонстрировать эффект от лечения.

Магния сульфат

Магний рассматривается как эндогенный антагонист кальция, нейропротективный эффект которого связывается с целым рядом механизмов: блокадой NMDA-рецепторов, ингибированием высвобождения эксайтотоксических медиаторов, блокадой кальциевых каналов, а также расслаблением гладкой мускулатуры [68]. Сульфат магния изучался в крупном многоцентровом исследовании IMAGES у пациентов с инсультом в первые 12 ч от его начала. Эффективность препарата, которая оценивалась по частоте инвалидизации, не была доказана; смертность в группе сульфата магния была несколько выше, чем в группе плацебо [62].

В 2015 г. опубликованы результаты исследования сульфата магния 3-й фазы FAST-MAG, в котором препарат рас-

сматривался в качестве прототипа нейропротективного средства для лечения инсульта, начатого до госпитализации пациента и проведения нейровизуализации, в течение первых 2 ч от начала заболевания. Несмотря на хорошую переносимость, препарат не влиял на функциональный исход инсульта [73].

Пирацетам

Пирацетам представляет собой препарат, влияющий на текучесть мембран, обладающий нейропротективными и противосудорожными свойствами [63, 88]. В исследовании 3-й фазы при применении пирацетама в течение 12 ч после начала заболевания в дозе 12 г внутривенно и затем в дозе 12 г в сутки в течение 4 недель преимуществ пирацетама в сравнении с плацебо выявлено не было [30].

Этилметилгидроксипиридина сукцинат

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол, нейрокс) представляет собой производное янтарной кислоты, которое оказывает антигипоксическое, мембранопротекторное, ноотропное, противосудорожное, анксиолитическое действие. В ряде проведенных в РФ открытых исследований на небольших выборках пациентов в первые несколько суток от начала инсульта была продемонстрирована безопасность препарата и эффективность в плане уменьшения выраженности двигательного дефицита и восстановления повседневной активности, а также улучшения когнитивных функций [9, 12]. В единственном на данный момент двойном слепом контролируемом исследовании у 51 пациента с острым ИИ в первые сутки заболевания при применении этилметилгидроксипиридина сукцината (мексидола) в дозе 300 мг/сут в/в в течение 14 сут отмечалось значимое уменьшение выраженности неврологического дефицита [14]. Вместе с тем малая выборка участвовавших в исследовании пациентов, а также ряд методологических аспектов данного исследования, не позволяют говорить о доказательствах эффективности этилметилгидроксипиридина сукцината при лечении пациентов в остром периоде ИИ.

Холина альфосцерат

Холина альфосцерат (глиатилин, церетон) оказывает нейропротективное действие благодаря увеличению синтеза ацетилхолина и участия в синтезе фосфатидилхолина, что в итоге улучшает синаптическую, в т.ч. холинергическую, нейротрансмиссию. В трех неконтролируемых исследованиях у 2484 пациентов с острым инсультом и транзиторной ишемической атакой (ТИА) препарат улучшал функциональное восстановление [69]. Кроме того, в одном многоцентровом исследовании было продемонстрировано положительное влияние холина альфосцерата на когнитивные функции [18]. Безопасность препарата и его эффективность в отношении уменьшения выраженности двигательного дефицита у пациентов с ИИ в первые сутки от его развития был продемонстрирован в небольшом отечественном исследовании с внутривенным введением холина альфосцерата [8]. В другом российском пилотном открытом многоцентровом исследовании холина альфосцерата (глиатилина) при остром инсульте у 122 пациентов, получавших исследуемый препарат, отмечалось уменьшение неврологического дефицита и увеличение способности па-

циентов к самообслуживанию [10]. Вместе с тем малая выборка участвовавших в указанных отечественных исследованиях пациентов, а также ряд методологических аспектов их проведения, не позволяют говорить о доказательствах эффективности холина альфосцерата в лечении пациентов в остром периоде ИИ.

Церебролизин

Церебролизин представляет собой смесь пептидов с низкой молекулярной массой и свободных аминокислот, полученных из мозга свиней. Он обладает плейотропным механизмом действия и оказывает ряд эффектов, включая нейропротективное, нейротрофическое и нейрорегенеративное действие, блокируя ряд элементов ишемического каскада [83]. Церебролизин зарегистрирован в нескольких странах для лечения болезни Альцгеймера, а также используется при травме головного мозга. В доклинических исследованиях было показано, что препарат уменьшает объем инфаркта и способствует восстановлению неврологических функций [71, 90]. В большом количестве небольших клинических исследований с участием в общей сложности около 1500 пациентов была продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость препарата у пациентов с острым инсультом [49, 55] наряду с улучшением двигательных и когнитивных функций и повседневной активности [50]. Тем не менее в Кокрановский обзор по применению церебролизина для лечения острого инсульта вошло всего одно контролируемое исследование, в котором не удалось продемонстрировать влияние церебролизина на восстановление повседневной активности после инсульта [95]. В завершившемся недавно крупном постмаркетинговом контролируемом исследовании CASTA, которое проводилось в Азии в 52 центрах с участием 1067 пациентов в первые сутки от начала ИИ, также не удалось продемонстрировать эффект церебролизина в отношении уменьшения выраженности неврологического дефицита и восстановления повседневной активности [47]. Подгрупповой анализ исследования CASTA выявил, что эффективность церебролизина превышал эффект плацебо у пациентов с тяжелым ИИ: в подгруппе пациентов с выраженностью неврологической симптоматики более 12 баллов по шкале NIHSS было продемонстрировано как уменьшение показателей смертности (отношение рисков 1,97), так и уменьшение инвалидизации (отношение шансов 1,27) [47]. Учитывая хорошую переносимость и безопасность препарата, планируется его дальнейшее изучение у пациентов с тяжелым инсультом.

Альбумин

На модели ишемии у животных было показано, что применение человеческого альбумина в высоких дозах приводит к значительному уменьшению объема инфаркта, при этом окно терапевтических возможностей составляет менее 4 ч [19]. Эффект альбумина связывается с его выраженными антиоксидантными свойствами, способностью поддерживать онкотическое давление, способствовать гемодилюции, а также поддерживать нормальную проницаемость микроциркуляторного русла. Применение альбумина на экспериментальных моделях ИИ приводит к уменьшению отека мозга при инфаркте и улучшает перфузию ишемизированной ткани. В пилотном исследовании была продемонстрирована хорошая переносимость альбумина при применении в дозе от 0,37 до 2,05 г/кг у пациентов в течение

16 ч от начала заболевания. Вероятность благоприятного исхода была выше у пациентов, получавших альбумин в более высокой дозе (1,37–2,05 г/кг) [41]. Вместе с тем в 2013 г. многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование альбумина 3-й фазы ALIAS2 было досрочно прервано по соображениям безопасности (в группе альбумина в 10,8 раз чаще развивался отек легких, в 2,4 раза чаще — внутримозговые гематомы, в 1,69 раз — пароксизмы мерцательной аритмии по сравнению с группой плацебо при сопоставимой с плацебо частотой достижения первичной конечной точки) [40].

Цитиколин

Цитиколин, природное эндогенное соединение, известное также как цитидин-5'-дифосфохолин (ЦДФ-холин), представляет собой моонуклеотид, состоящий из рибозы, цитозина, пирофосфата и холина. Фосфатидилхолин мембран клеток головного мозга под действием фосфолипаз в условиях ишемии распадается до жирных кислот и свободных радикалов. За счет восстановления активности Na^+/K^+ -АТФазы клеточной мембраны, снижения активности фосфолипазы А2 и участия в синтезе фосфатидилхолина реализуется мембраностабилизирующий эффект цитиколина. Кроме того, цитиколин влияет на образование свободных жирных кислот, синтез ацетилхолина и увеличение содержания норадреналина и дофамина в нервной ткани. Цитиколин также ингибирует глутамат-индуцированный апоптоз и усиливает механизмы нейропластичности [22]. Также еще одним из обсуждаемых механизмов действия цитиколина является возможность положительного влияния препарата на мозговой кровоток. Так, в открытом проспективном исследовании, проведенном в Научном центре неврологии с использованием клинико-нейровизуализационных сопоставлений, было продемонстрировано улучшение мозгового кровотока в области обратимых ишемических изменений («пенумбре») по данным КТ-перфузии на фоне терапии цитиколином [11].

Доказательная база эффективности цитиколина представлена результатами двух контролируемых исследований, проведенных в 1980-е гг. в небольших группах пациентов с острым ИИ в дозе 750–1000 мг/сут внутривенно на протяжении 10–14 сут [42, 84]; трех многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, проведенных в США в конце 1990-х гг., в которых приняли участие в общей сложности 1652 пациента с ИИ, где цитиколин назначался внутрь в дозе 500, 1000 и 2000 мг/сут на протяжении 6 недель, начиная с первых суток заболевания [25–27]. В указанных исследованиях были получены противоречивые данные. Так, значимые различия между группами цитиколина и плацебо по изучаемым переменным эффективности (шкале инсульта NIHSS, модифицированной шкале Рэнкина (mRS) и индексу Бартела) были выявлены только в исследовании W.M. Clark et al. (1997) [25], (1999) [27] и (2001) [26] было выявлено улучшение функционального исхода инсульта по индексу Бартела и mRS соответственно только при подгрупповом анализе у пациентов с умеренным и тяжелым инсультом, получавших цитиколин. Указанные факторы создали предпосылки для проведения метаанализа объединенных данных этих исследований [29]. Полное восстановление, которое оценивалось по совокупности показателей (индекс Бартела ≥ 95 баллов, оценка по mRS ≤ 1 балла и оценка по NIHSS ≤ 1 балла) было зарегистрировано у 25% пациентов в группе цитиколина и у 20% пациентов в группе плацебо (отношение шансов 1,33, 95% CI, 1,1–1,72,

$p=0,0043$). Наиболее эффективным было лечение цитиколином в дозе 2000 мг (в этой подгруппе доля пациентов, достигших полного восстановления, составила 27,9%). Вероятность полного восстановления при применении цитиколина увеличивалась на 33% в общей группе и на 38% — в группе терапии цитиколином в дозе 2000 мг по сравнению с плацебо. Летальность в группе цитиколина и плацебо не отличалась.

Аналогичные результаты были получены Кокрановской группой по анализу данных при инсульте, которой был проведен метаанализ данных контролируемых исследований цитиколина у 1963 пациентов в первые 14 сут после развития ишемического или геморрагического инсультов. В метаанализе оценивался суммарный показатель смертности и инвалидизации, который в группе цитиколина был ниже, чем в группе плацебо (54,6% и 66,4% соответственно; отношение рисков 0,64, 95% CI 0,53–0,77, $p<0,00001$). Однако в связи с гетерогенностью исследуемой группы, был проведен дальнейший анализ с учетом данных только 4 наиболее крупных исследований. Были получены аналогичные значимые различия между группой цитиколина и плацебо (суммарный показатель смертности и инвалидности в группе цитиколина составил 54,8%, в группе плацебо — 64,7%, отношение рисков 0,70, 95% CI, 0,58–0,85, $p=0,0003$) [74].

В 2012 г. были опубликованы результаты крупного международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ICTUS [28]. В исследование включались пациенты старше 18 лет (верхняя граница не была определена) с острым ИИ (подтвержденным с помощью нейровизуализации) полушарной локализации в первые 24 ч от момента развития неврологической симптоматики. Одним из критериев включения в исследование была выраженность неврологических нарушений, составившая 8 баллов и более по шкале NIHSS. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу лечения цитиколином в дозе 2000 мг/сут (в течение первых 3 сут — внутривенно, затем — перорально в течение 6 недель) или плацебо. В исследование было включено 2298 пациентов. Следует подчеркнуть, что при наличии соответствующих показаний пациентам разрешалось проведение системного тромболизиса. При анализе первичной точки эффективности (частота клинического восстановления через 90 сут определялась по комбинированному показателю, включавшему в себя оценку по индексу Бартела ≥ 95 баллов, $mRS \leq 1$ балла и $NIHSS \leq 1$ балла) достоверных различий между группами выявлено не было, скорректированное отношение шансов составило 1,03 (95% CI, 0,86–1,25). Также не было выявлено различий и при анализе вторичных точек эффективности (частота благоприятного исхода при оценке по отдельным шкалам через 90 сут ($NIHSS \leq 1$ балла, $mRS \leq 1$ балла и индекс Бартель ≥ 95 баллов, абсолютное различие по $NIHSS$ через 90 сут по сравнению с исходным, а также переменные безопасности и переносимости). Была установлена зависимость эффекта лечения от ряда факторов: применение цитиколина было более эффективным у пациентов в возрасте старше 70 лет ($p=0,001$), при инсульте умеренной тяжести с оценкой по $NIHSS < 14$ баллов ($p=0,021$) и у пациентов, которым не проводился тромболизис ($p<0,041$). Смертность в обеих группах не отличалась (19% в группе цитиколина и 21% в группе плацебо). Также не было установлено существенных различий между группами по частоте нежелательных явлений. Среди возможных причин нейтрального результата исследова-

ния можно рассматривать как низкую оценку величины ожидаемого эффекта от лечения, полученную в предыдущих метаанализах, так и особенности дизайна самого исследования, которые привели к низкой чувствительности по отношению к ожидаемому терапевтическому эффекту, несмотря на тщательное соблюдение протокола и хорошо сбалансированные при рандомизации группы пациентов. Не менее важными факторами, повлиявшими на результаты данного исследования, являются возраст включенных в ICTUS пациентов (около 70% пациентов в исследуемой популяции были старше 70 лет), выраженность неврологических нарушений (оценка по шкале NIHSS у включенных в ICTUS пациентов была в среднем на 2 балла выше, чем в других аналогичных по дизайну исследованиях) и большая доля пациентов, которым проводился системный тромболизис (46,3% в исследовании ICTUS; в рутинной практике этот показатель не превышает 5–15%) [13]. Последнее утверждение находит подтверждение в результатах коллектива ФГБНУ НЦН. Нами было показано, что достижение функционального восстановления (оценка по шкале $mRS \leq 1$ балла через 90 сут после ИИ) отмечено у 33,3% пациентов, которым после проведения системного тромболизиса в схему лечения был добавлен цитиколин; у пациентов, которым после проведения тромболизиса цитиколин не назначался, этот показатель составил 35,8%. В группе сравнения, в которую вошли сопоставимые с основной группой по полу, возрасту, выраженности неврологической симптоматики по шкале NIHSS пациенты, которым не проводилась тромболитическая терапия, однако, начиная с первых суток ИИ, наряду с базисной терапией назначался цитиколин (2000 мг/сут), достижение полного функционального восстановления составило 44% [6].

Основываясь на результатах исследования ICTUS, был обновлен метаанализ эффективности цитиколина при остром ИИ, в соответствии с которым был подтвержден общий благоприятный эффект препарата (отношение шансов 1,140 (95% CI: 1,001–1,299) [67].

Гипотермия

На данный момент умеренная терапевтическая гипотермия, применяемая с целью нейропротекции, обладает наиболее основательной доказательной базой. В течение последних 20 лет было доказано, что, замедляя метаболические механизмы повреждения ткани мозга, гипотермия оказывает выраженный нейропротективный эффект. В основополагающем исследовании [20] удалось продемонстрировать, что умеренная терапевтическая гипотермия приводит к значимому снижению смертности и нарушению неврологических функций после остановки сердца. Несмотря на то, что крупных клинических исследований терапевтической гипотермии при ИИ до настоящего времени не проводилось, это метод нейропротекции является одним из наиболее перспективных. Применение гипотермии у пациентов с ИИ встречает ряд трудностей, даже несмотря на то, что «окно терапевтических возможностей» этого метода подходит для данной категории пациентов. Проблемы обусловлены организационными сложностями, особенностями ведения пациентов в состоянии гипотермии и связанными с ней нежелательными явлениями. В пилотных исследованиях была продемонстрирована возможность применения гипотермии у пациентов в течение 12 ч от начала инсульта, длительность охлаждения составила 24 ч [31, 46, 54]. К настоящему времени установлено, что ключевым момен-

том является быстрое достижение целевой температуры ($<35^{\circ}\text{C}$), для чего используется комбинированный подход: внутривенное введение охлажденного физиологического раствора и применение эндоваскулярных охлаждающих устройств. Вторым важным фактором эффективного и безопасного охлаждения является борьба с судорогами с помощью соответствующих фармакологических препаратов [36]. Наконец, особое значение имеет продолжительность согревания пациента [86]. Всемирной организацией по изучению инсульта (WSO) в 2010 г. предложена программа клинической разработки гипотермии при ИИ, включающая в себя ряд исследований 2-й фазы и одно исследование 3-й фазы [48, 86]. Сегодня проводится ряд исследований гипотермии в комбинации с тромболитической терапией, в одном из которых уже была продемонстрирована доступность и безопасность применения в течение 6 ч после начала инсульта эндоваскулярной гипотермии до 33°C на протяжении 24 ч с последующим согреванием в течение 12 ч [48].

3-метил-1-фенил-2 пиразолин-5-1 (эдаравон)

Эдаравон является антиоксидантным препаратом из группы «ловушек» свободных радикалов, реализующим свой эффект за счет нейтрализации свободных гидроксил-радикалов (ОН) и ингибирования как ОН-зависимых, так и ОН-независимых путей перекисного окисления липидов [87, 92]. В 2001 г. препарат получил официальную регистрацию в Японии как первый препарат данной фармакологической группы для терапии пациентов в остром периоде ИИ [43], в 2004 г. эдаравон вошел в Японские национальные рекомендации по лечению инсульта. Также препарат широко используется в Китае, Индии.

Доказательная база эдаравона представлена результатами ряда рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, проводившихся в Японии и Китае, а также Кокрановским анализом этих исследований. Заслуживает внимания многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование EAIS (Edaravone Acute Brain Infarction Study), проведенное в Японии, в которое включались пациенты с ИИ (как атеротромботическим, так и кардиоэмболическим) в течение первых 72 ч с момента развития неврологической симптоматики; при этом терапия исследуемым препаратом была начата в течение 14,7–55,9 ч после начала ИИ. В группе эдаравона было продемонстрировано статистически значимое уменьшение функциональных нарушений, терапия эдаравоном не была ассоциирована со статистически значимым снижением показателя летальности [33].

В 2011 г., по мере накопления как постмаркетинговых данных, так и результатов законченных контролируемых исследований (завершенных в странах Азии), был проведен Кокрановский обзор оценки возможности клинического применения эдаравона у пациентов с ИИ. На 2011 г. были доступны результаты 24 исследований эдаравона у пациентов с ИИ, из которых 3 вышеописанных исследования удовлетворяли стандартам рандомизированных контролируемых исследований [33, 93, 94]. Метаанализ этих исследований, участие в которых приняло 496 пациентов, продемонстрировал, что эдаравон улучшает функциональный исход пациентов с ИИ, статистически достоверно увеличивая процент пациентов с незначительно выраженным

неврологическим дефицитом по сравнению с контрольной группой (RR 1,99; 95% CI 1,6–2,49) [34].

В настоящее время проводятся два проспективных сравнительных исследования эдаравона с другими нейропротекторными препаратами. Рандомизированное контролируемое исследование ECCT-HIS направлено на сравнение эффективности и безопасности применения эдаравона (30 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней) и цитиколина (500 мг 2 раза в сут в течение 6 нед) по сравнению с контрольной группой (плацебо). Первичной конечной точкой является оценка по шкалам mRS, NIHSS и шкале комы Глазго при поступлении и на 90-е сут. Второе исследование – CER (Comparative Effectiveness of Neuroprotectants on Acute Ischemic Stroke) – в качестве своей цели ставит сопоставление эффективности пяти различных нейропротекторов: бутилфталида, эдаравона, цитиколина, церебролизина и пирасетама у пациентов с ИИ, а также оценка их показателей безопасности и фармакоэкономический анализ (стоимость/эффективность). Препараты назначаются в стационарах пациентам с ИИ, подтвержденным КТ и/или МРТ, в течение 14 сут от его начала [91].

Комбинированное применение тромболиза и нейропротекции

Учитывая низкую доступность тромболитической терапии для большинства пациентов, одним из современных научных направлений является поиск возможностей повышения эффективности тромболиза. Логично предположить, что применение альтеплазы в комбинации с тем или иным нейропротектором будет способствовать увеличению степени клинического улучшения пациентов или позволит расширить рамки «терапевтического окна» и снизить частоту геморрагических осложнений за счет поддержания жизнеспособности нейронов в пенумбре [32]. С другой стороны, существует мнение, что неэффективность изолированного применения нейропротекторов в клинических условиях обусловлена фактическим отсутствием субстрата для их приложения (т.е. жизнеспособной ткани в пенумбре) за пределами «терапевтического окна», и использования самой по себе нейропротекции без реперфузии недостаточно для достижения значимого клинического улучшения [24]. Еще одним аргументом в пользу комбинированного лечения является тот факт, что некоторые нейропротекторы, как и реперфузионная терапия, способствуют улучшению мозгового кровотока (это касается, в частности, факторов роста и антагонистов NMDA-рецепторов) [82]. Тем не менее поиски в этом направлении пока не увенчались успехом. Предполагается, что тромболизис и нейропротекция обладают не столько аддитивным, сколько синергичным эффектом, доказать преимущество которого по сравнению только с тромболизисом трудно [59]. Наиболее многообещающим в этом плане выглядит уже упоминавшееся комбинированное применение гипотермии и тромболиза. Среди фармакологических препаратов, которые рассматриваются в качестве дополнения к альтеплазе, следует отметить мочевую кислоту, однократное внутривенное применение которой в дозе 1 г в комбинации с системным тромболизисом изучается в многоцентровом исследовании 2/3-й фазы [17]. Ранее было показано, что уровень эндогенной мочевой кислоты на момент проведения тромболиза коррелирует с благоприятным прогнозом [57].

Заключение

Суммируя современные данные о применении нейропротекции при лечении ИИ следует отметить, что, несмотря на большое количество положительных результатов ее использования в экспериментальных работах, в настоящее время, по данным международных рекомендаций, назначение подобной категории препаратов не является обоснованным в рамках доказательной медицины, поскольку ни один из препаратов данной группы не доказал свою эффективность в рандомизированных контролируемых исследованиях 3 фазы [45, 53]. Учитывая этот факт, а также описанные выше сложности трансляции экспериментальных данных в реальную клиническую практику, поиск новых нейропротекторов и доказательство эффективности имеющихся на отечественном и международном рынках препаратов нейропротекторной активности с прагматической точки зрения можно сравнить с поиском жизни на Марсе.

С другой стороны, особенности подходов, применяемых в доказательной медицине, не всегда отражают клинические реалии. Накопленный положительный опыт применения ряда препаратов, определенная доказательная база позволяют рассматривать эту группу лекарственных средств как перспективную. Более того, реальная частота использования системного тромболизиса, как эффективного и доказанного метода лечения инсульта в среднем не превышает 5–7%, а в РФ составляет лишь 2% [77]. Лечение пациентов в остром периоде ИИ, которым по тем или иным причинам не удалось провести тромболитическую терапию, сводится, согласно международным рекомендациям [45, 53], к назначению препаратов АСК, проведению базисной терапии и ранней реабилитации. Данный факт обуславливает актуальность поиска препаратов, потенциально эффективных в остром периоде ИИ, и получения новых доказательств эффективности имеющихся препаратов с нейропротекторной активностью.

Список литературы

1. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. Под ред. Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудковой. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2011.
2. Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты профилактики нарушений мозгового кровообращения. Атмосфера. Нервные болезни. 2005; 2: 4–10.
3. Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я. Регистры инсульта в России: результаты и методологические основы проблемы. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова (приложение «Инсульт»). 2001; 1: 34–40.
4. Гусев Е.И. Проблема инсульта в России. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова (приложение «Инсульт»). 2003; 9: 3–10.
5. Доклад ВОЗ. Информационный бюллетень N 310, июль 2013; www.who.int
6. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Сергеев Д.В., Пирадов М.А. Цитиколин в лечении ишемических нарушений мозгового кровообращения. Русск. медиц. журн. 2013; 30: 1540–1542.
7. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
8. Исмаилов М.Ф., Василевская О.В., Гайфутдинов Р.Т. и др. Оценка эффективности церетона в остром периоде ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2009; 3: 35–36.
9. Луцкий М.А. Анализ эффективности мексидола в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова, 2010; 4: 57–59.
10. Одинак М.М., Вознюк И.А., Пирадов М.А. и др. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности глутилина при остром ишемическом инсульте. Анн. клинич. и эксперим. неврол., 2010; 1: 20–28.
11. Пирадов М.А., Сергеев Д.В., Кротенкова М.В. Применение цераксона в остром периоде полушарного ишемического инсульта: клиническая и КТ-перфузионная оценка. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2012; 3: 31–36.
12. Румянцева С.А., Евсеев В.Н., Елисеев Е.В. Антиоксидантная терапия при остром ишемическом инсульте. Атмосфера. Нервные болезни. 2009; 3: 8–12.
13. Сергеев Д.В., Пирадов М.А. Цитиколин в лечении ишемического инсульта — новые доказательства эффективности. Русск. медиц. журн. 2012; 31: 1552–1554.
14. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. Инсульт. Приложение к Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова, 2006; 18: 47–54.
15. Стародубцева О.С., Бегичева С.В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий. Фундамент. иссл. 2012; 8 (2): 424–427.
16. Alberts M.J. Secondary prevention of stroke and the expanding role of the neurologist. Cerebrovascular Diseases. 2002; 13 (Suppl 1): 12–16.
17. Amaro S., Cánovas D., Castellanos M. et al. The URICO-ICTUS study, a phase 3 study of combined treatment with uric acid and rtPA administered intravenously in acute ischaemic stroke patients within the first 4.5 h of onset of symptoms. Int J Stroke, 2010; 5(4): 325–328.
18. Barbagallo Sangiorgi G., Barbagallo M., Giordano M. et al. alpha-Glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. Ann N Y Acad Sci. 1994; 717: 253–269.
19. Belayev L., Liu Y., Zhao V. et al. Human albumin therapy of acute ischemic stroke: marked neuroprotective efficacy at moderate doses and with a broad therapeutic window. Stroke, 2001; 32: 553–560.
20. Bernard S.A., Gray T.W., Buist M.D. et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med, 2002; 346: 557–563.
21. Bravata D.M., Ho S.Y., Brass L.M. et al. Long-term mortality in cerebrovascular disease. Stroke. 2003; 34: 699–704.
22. Bustamante A., Giralt D., Garcia-Bonilla L. et al. Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial. J Neurochem. 2012; 123(2): 217–225.
23. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. Lancet. 1997; 349: 1641–1649.

24. Chavez J.C., Hurko O., Barone F.C. et al. Pharmacologic interventions for stroke: looking beyond the thrombolysis time window into the penumbra with biomarkers, not a stopwatch. *Stroke*, 2009; 40 (10): e558–563.
25. Clark W.M., Warach S.J., Pettigrew L.C. et al. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. *Citicoline Stroke Study Group. Neurology*, 1997; 49 (3): 671–678.
26. Clark W.M., Wechsler L.R., Sabounjian L.A. et al. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology*, 2001; 57(9): 1595–1602.
27. Clark W.M., Williams B.J., Selzer K.A. et al. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*, 1999; 30 (12): 2592–2597.
28. Dávalos A., Alvarez-Sabín J., Castillo J. et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*, 2012; 380: 349–357.
29. Dávalos A., Castillo J., Álvarez-Sabín J. et al. Oral Citicoline in Acute Ischemic Stroke: An Individual Patient Data Pooling Analysis of Clinical Trials. *Stroke*, 2002; 33: 2850–2857.
30. De Deyn P.P., Reuck J.D., Deberdt W. et al. Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. Members of the Piracetam in Acute Stroke Study (PASS) Group. *Stroke*, 1997; 28: 2347–2352.
31. De Georgia M.A., Krieger D. W., Abou-Chebl A. et al. Cooling for Acute Ischemic Brain Damage (COOL AID): a feasibility trial of endovascular cooling. *Neurology*, 2004; 63: 312–317.
32. Donnan G.A., Davis S. M. Parsons M.W. et al. How to make better use of thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Nat. Rev. Neurol.* 2011; 7(7): 400–409.
33. Edaravone Acute Brain Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. *Cerebrovascular Diseases* 2003; 15: 222–229.
34. Feng S., Yang Q., Liu M. et al. Edaravone for acute ischaemic stroke (Review) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 12. CD007230.
35. Feuerstein G.Z., Chavez J. Translational Medicine for Stroke Drug Discovery: The Pharmaceutical Industry Perspective. *Stroke*, 2009; 40: S121–125.
36. Froehler M.T., Ovbiagele B. Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2010; 8 (4): 593–603.
37. Furlan A., Higashida R., Wechsler L. et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II study: a randomized controlled trial: Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA*. 1999; 282: 2003–2011.
38. Ginsberg M.D. Current Status of Neuroprotection for Cerebral Ischemia. *Synoptic Overview. Stroke*, 2009; 40: S111–114.
39. Ginsberg M.D. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology*. 2008; 55 (3): 363–369.
40. Ginsberg M.D., Palesch Y.Y., Hill M.D. et al. High-dose albumin treatment for acute ischaemic stroke (ALIAS) part 2: a randomized, double-blind, phase 3, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 2013; 12 (11): 1049–1058.
41. Ginsberg M.D., Palesch Y.Y., Martin R.H. et al. The albumin in acute stroke (ALIAS) multicenter clinical trial: safety analysis of part 1 and rationale and design of part 2. *Stroke*, 2011; 42 (1): 119–127.
42. Goas J.Y., Bastard J., Missoune A. Bilan a 90 jours du traitement des accidents vasculaires par la CDP-choline. *Symposium International: Paris*, 1980.
43. Green A.R., Ashwood T. Free radical trapping as a therapeutic approach to neuroprotection in stroke: experimental and clinical studies with NXY-059 and free radical scavengers. *Current Drug Targets. CNS and Neurological Disorders* 2005; 4 (2): 109–118.
44. Green A.R., Odergren T., Ashwood T. Animal models of stroke: do they have value for discovering neuroprotective agents. *Trends Pharmacol Sci*, 2003; 24: 402–408.
45. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008 <http://www.eso-stroke.org/recommendations>
46. Guluma K.Z., Hemmen T.M., Olsen S.E. et al. A trial of therapeutic hypothermia via endovascular approach in awake patients with acute ischemic stroke: methodology. *Acad. Emerg. Med*, 2006; 13: 820–827.
47. Heiss W.-D., Brainin M., Bornstein N.M. et al. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke*, 2012; 43: 630–636.
48. Hemmen T.M., Raman R., Guluma K.Z. et al. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): final results. *Stroke*, 2010; 41(10): 2265–2270.
49. Hong Z. The clinical efficacy of Cerebrolysin in the treatment of acute ischemic stroke. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis.* 2005; 7: 331–333.
50. Hong Z., Moessler H., Bornstein N. et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of Cerebrolysin in patients with acute ischaemic stroke in Asia-CASTA. *Int J Stroke*, 2009; 4 (5): 406–441.
51. Horn J., de Haan R.J., Vermeulen M., Limburg M. Very early Nimodipine use in stroke (VENUS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke*. 2001; 32: 461–465.
52. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1997; 349: 1569–1581.
53. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. et al. et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44: published online January 31, 2013.
54. Kammersgaard L.P., Rasmussen B. H., Jørgensen H.S. et al. Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling: A case-control study: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke*, 2000; 31: 2251–2256.
55. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. et al. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. *J Neural Transm*, 2005; 112: 415–428.
56. Lees K.R., Zivin J.A., Ashwood T. et al. NXY-059 for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med*, 2006; 354: 588–600.
57. Logallo N., Naess H., Idicula T.T. et al. Serum uric acid: neuroprotection in thrombolysis. The Bergen NORSTROKE study. *BMC Neurol*, 2011; 11: 114.
58. Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M. et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006; 367: 1747–1757.
59. Lu M. Assessing combination treatments in acute stroke: preclinical experiences. *Behav Brain Res*, 2005; 162 (2): 165–172.
60. Martínez-Vila E., Sieira P. Current status and perspectives of neuroprotection in ischemic stroke treatment. *Cerebrovasc Dis*, 2001; 11 (Suppl 1): 60–70.
61. Mohr J.P., Orgogozo J.M., Harrison M.J.G. et al. Meta-analysis of oral Nimodipine trials in acute ishemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4: 197–203.
62. Muir K.W., Ford I., Reid J.L. et al. Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial. *Lancet*, 2004; 363: 439–445.
63. Muller W.E., Müller W.E., Eckert G.P. et al. Piracetam: novelty in a unique mode of action. *Pharmacopsychiatry*, 1999; 32: 2–9.

64. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Interventional Management of Stroke III Trial (IMS III). http://www.ninds.nih.gov/disorders/clinical_trials/NCT00359424.htm. Accessed September 12, 2012.
65. *Nogueira R., Lutsep H.L., Gupta R. et al.* Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularization of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomized trial. *Lancet* 2012; 380: 1231–1240.
66. *O'Collins V.E., Macleod M.R., Donnan G.A. et al.* 1026 experimental treatments in acute stroke. *Ann. Neurol*, 2006; 59: 467–477.
67. *Overgaard K.* The effects of citicolone on acute ischemic stroke: a review. *Journal of Stroke and Cerebrovasc Dis*, 2014; 23 (7): 1764–1769.
68. *Oviagele B., Kidwell C.S., Starkman S. et al.* Neuroprotective agents for the treatment of acute ischemic stroke. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep*, 2003; 3: 9–20.
69. *Parnetti L., Amenta F., Gallai V.* Choline alphoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mech Ageing Dev*, 2001; 122: 2041–2055.
70. *Philip M., Benatar M., Fisher M. et al.* Methodological quality of animal studies of neuroprotective agents currently in phase II/III acute ischemic stroke trials. *Stroke*, 2009; 40(2): 577–581.
71. *Ren J.M., Sietsma D., Qiu S. et al.* Cerebrolysin enhances functional recovery following focal cerebral infarction in rats. *Restor Neurol Neurosci*, 2007; 25: 25–31.
72. *Saver J., Jahan R., Levy E.I. et al.* Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012; 380: 1241–1249.
73. *Saver J.L., Starkman S., Eckstein M. et al.* for the FAST-MAG Investigators. Prehospital Use of Magnesium Sulfate as Neuroprotection in Acute Stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 528–536.
74. *Saver J.L., Wilterdink J.* Choline precursors in acute and subacute human stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2002; 33: 353.
75. *Savitz S.I., Fisher M.* Future of neuroprotection for acute stroke: in the aftermath of the SAINT trials. *Ann Neurol*, 2007; 61(5): 396–402.
76. *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.
77. *Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Shamalov N.A. et al.* Results of implementation of intravenous thrombolysis in stroke patients in the Russian Federation in 2009–2010: Data of hospital registry. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31 (suppl 2): 48.
78. *Smith W., Sung G., Saver J. et al.* Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*. 2008; 39: 1205–1212.
79. *Smith W., Sung G., Starkman S. et al.* Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005; 36: 1432–1438.
80. Stroke Therapy Academic Industry Roundtable. Recommendations for standards regarding pre-clinical neuroprotective and restorative drug development. *Stroke*, 1999; 30: 2752–2758.
81. Stroke Therapy Academic Industry Roundtable II. Stroke Therapy Academic Industry Roundtable II (STAIR-II). *Stroke*, 2001; 32: 1598–1606.
82. *Sutherland B.A., Papadakis M., Chen R.-L. et al.* Cerebral blood flow alteration in neuroprotection following cerebral ischaemia. *J Physiol*, 2011; 589: 4105–4114.
83. *Tatebayashi Y., Lee M.H., Li L. et al.* The dentate gyrus neurogenesis: a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 2003; 105: 225–232.
84. *Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al.* Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Stroke*, 1988; 19: 211–216.
85. The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The Penumbra Pivotal Stroke Trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 2009; 40: 2761–2768.
86. *Van der Worp H.B., Macleod M. R., Kollmar R.* Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: ready to start large randomized trials? *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010; 30 (6): 1079–1093.
87. *Watanabe T., Yuki S., Egawa M., Nishi H.* Protective effects of MCI-186 on cerebral ischemia: possible involvement of free radical scavenging and antioxidant actions. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1994; 268 (3): 1597–1604.
88. *Winblad B.* Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS. Drug Rev*, 2005; 11: 169–182.
89. *Woessner R., Treib J.* Ischemic or hemorrhagic stroke? Rapid diagnosis improves prognosis for the patient. *MMW Fortschr. Med.* 2002; 144: 24–28.
90. *Wronski R., Tompa P., Hutter-Paier B. et al.* Inhibitory effect of a brain derived peptide preparation on the Ca-dependent protease, calpain. *J Neural Transm*, 2000; 107: 145–157.
91. www.strokecenter.org
92. *Yamamoto T., Yuki S., Watanabe T. et al.* Delayed neuronal death prevented by inhibition of increased hydroxyl radical formation in a transient cerebral ischemia. *Brain Research* 1997; 762 (1-2): 240–242.
93. *Zhang M.* Efficacy and safety evaluation of edaravone injection in treatment of acute cerebral infarction: a multicenter, double-blind, and randomized controlled clinical trial. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies* 2007; 26 (2): 105–108.
94. *Zhou M., Yang J., He L.* Randomized controlled trial of edaravone injection in the treatment of acute cerebral infarction. *Modern Preventive Medicine* 2007; 34: 966–968.
95. *Ziganshina L.E., Abakumova T., Kuchaeva A.* Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst. Rev*, 2010 (4): CD007026.

**Neuroprotection in cerebrovascular diseases:
is it the search for life on Mars or a promising trend of treatment?
Part 1. Acute stroke**

M.A. Piradov, M.M. Tanashyan, M.A. Domashenko, D.V. Sergeev, M.Yu. Maksimova

Research Center of Neurology (Moscow)

Keywords: *stroke, neuroprotection, evidence-based medicine.*

The two key strategies of specific treatment of stroke are reperfusion, aimed on the improvement of brain perfusion in the ischemic region due to the restoration of blood flow and prevention of recurrent thrombosis, and neuroprotection to maintain brain tissue metabolism and to protect it from structural damage.

The evidential base of major neuroprotective drugs (nimodipine, magnesium sulfate, piracetam, ethylmethylhydroxypyridine succinate, choline alfoscerate, cerebrolysin, albumin, citicoline, edaravone) and hypothermia use in acute stroke setting is critically reviewed in the article.

Контактный адрес: Домашенко Максим Алексеевич — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 2-го неврол. отделения ФГБНУ НЦН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-06, e-mail: mdomashenko@gmail.com;

Пирадов М.А. — директор ФГБНУ НЦН;

Танашян М.М. — зам. директора по научной и лечебной работе ФГБНУ НЦН;

Сергеев Д.В. — врач 2-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН;

Максимова М.Ю. — зав. 2-м неврол. отд. ФГБНУ НЦН.

Механизмы воздействия индуцированной гипотермии на патофизиологические каскады церебрального повреждения и репарации при гипоксии и ишемии

К.А. Попугаев, А.А. Хуторенко

ФГБНУ «НИИ Нейрохирургии имени акад. Н.Н. Бурденко»,
МГУ имени М.В. Ломоносова, факультет биоинженерии и биоинформатики

Ишемия и гипоксия, являясь наиболее важными факторами церебрального повреждения, запускают многочисленные патофизиологические каскады, опосредующие непосредственное повреждение клеток мозга. Церебральное повреждение происходит не одномоментно, а разворачивается в течение определенного времени, поэтому выделяют острый, подострый и хронический периоды церебральной катастрофы. Параллельно с повреждающими механизмами развиваются репаративные процессы, и для каждого периода характерны свои патофизиологические каскады. Индуцированная гипотермия как метод интенсивной терапии в практике нейрореанимации существует уже не одно десятилетие. За это время индуцированная гипотермия доказала свою эффективность и нейропротективный потенциал у пациентов, переживших остановку сердца и у новорожденных с ишемически-гипоксическим перинатальным повреждением мозга. Однако в других группах нейрореанимационных пациентов эффективность гипотермии до сих пор не доказана. Вместе с этим результаты лабораторных исследований и выявленные механизмы воздействия гипотермии на каскады клеточного повреждения и репарации позволяют возлагать на гипотермию большие надежды. В представленном обзоре описаны многочисленные механизмы воздействия гипотермии на патофизиологические каскады при церебральном повреждении.

Ключевые слова: гипотермия, ишемия, гипоксия, церебральное повреждение, нейропротекция.

Введение

Головной мозг не имеет собственных энергетических запасов, обладая при этом высоким метаболизмом, который существенно превосходит по своей интенсивности метаболизм других органов [3]. В результате ключевыми феноменами, как при первичном, так и вторичном повреждении мозга, являются ишемия и гипоксия, которые в свою очередь запускают многочисленные патофизиологические каскады, опосредующие непосредственное повреждение клеток мозга [11]. Церебральное повреждение при острой гипоксии и ишемии происходит не одномоментно, а разворачивается в течение длительного времени. Поэтому выделяют острый, подострый и хронический периоды церебральной катастрофы. Для каждого периода характерны свои патофизиологические каскады нейронального повреждения и репарации [12].

В результате многочисленных доклинических и клинических исследований последних десятилетий существенно расширились представления о патогенезе церебрального повреждения при ишемии и гипоксии. Идея фармакологической нейропротекции была чрезвычайно популярна, и на основании приобретенных знаний о значимости того или иного патофизиологического каскада и механизма церебрального повреждения были созданы различные фармакологические препараты. Некоторые из них были эффективными в доклинических исследованиях, но не показали

своей эффективности в клинических условиях [1, 2, 19, 48]. В общей сложности было проведено несколько сотен клинических исследований. Причиной неудач, по мнению большинства экспертов, является блокирование одним препаратом только одного или строго ограниченного числа патофизиологических каскадов при существовании других повреждающих механизмов. Сторонники фармакологической нейропротекции считают, что перспективным является создание своеобразных коктейлей из различных препаратов, чей механизм действия позволял бы блокировать если не все, то максимально возможное количество известных каскадов, обуславливающих церебральное повреждение при острой гипоксии и ишемии [52]. Однако, несмотря на существование такой концепции уже в течение многих лет, до сих пор не было предложено ни одной схемы, которая действительно оказывала бы нейропротективный эффект. Вместе с этим в распоряжении нейрореаниматолога есть такой метод интенсивной терапии, как индуцированная гипотермия (ИГ) (32–35°C), которая, по данным литературы, не только блокирует большинство известных патофизиологических каскадов церебрального повреждения, но и доказала свою эффективность и нейропротективный потенциал у пациентов, переживших остановку сердца и у новорожденных с ишемически-гипоксическим перинатальным повреждением мозга [46].

При острой церебральной гипоксии и ишемии одновременно с повреждающими каскадами запускаются репаративные процессы, на которые ИГ также будет влиять. Ниже

приведены данные литературы о патофизиологических каскадах, обуславливающих как повреждение мозга, так и репарацию при острой гипоксии и ишемии. Особый акцент сделан на влияние ИГ на эти механизмы. Начать обзор необходимо с обсуждения структурно-функциональной составляющей головного мозга — нейроваскулярной единицы.

Нейроваскулярная единица

Комплекс эндотелиальных клеток, клеток нервной ткани (нейроны, перicyты, глиальные клетки) и экстрацеллюлярного матрикса представляет собой структурно-функциональную единицу головного мозга [30]. Все элементы нейроваскулярной единицы тесно интегрированы между собой, и их паракринные взаимодействия являются основополагающими для функционирования головного мозга и его пластичности [33, 34]. Нейрональные клетки регулируют сосудистый тонус и состояние гемато-энцефалического барьера (ГЭБ), обеспечивая при этом необходимый уровень обмена веществ между клетками и кровью [37, 51]. Трофические факторы эндотелиальных клеток осуществляют трофическую защиту нейронов, а глиальные клетки защищают нейроны и эндотелиальные клетки [42, 99]. Взаимодействие эндотелиальных клеток и экстрацеллюлярного матрикса является обязательным условием для поддержания стабильности сосудистой стенки [21]. Биохимические изменения, развивающиеся в экстрацеллюлярном матриксе, состоящем из коллагена IV типа, протеогликана, ламинина и фибронектина, влияют не только на функциональное состояние эндотелиальных клеток, но и регулируют процессы их жизненного цикла, миграции и дифференцировки [28, 87]. Таким образом, повреждение любой составляющей нейроваскулярной единицы при острой гипоксии и ишемии обязательно приведет к дезорганизации всего комплекса и острой церебральной дисфункции.

Острый период церебрального повреждения

Острый период гипоксии и ишемии длится в течение первых нескольких часов церебральной катастрофы [12]. Основными повреждающими патофизиологическими каскадами, характерными для этого периода, являются дисбаланс между метаболическими потребностями клеток мозга и возможностями кровотока, некроз нейрональных клеток, эксайтотоксичность и изменение экспрессии различных генов, микро-РНК и состояния факторов транскрипции. В литературе не описаны какие-либо эндогенные репаративные каскады, которые могли бы защищать нейрональные клетки в течение острого периода церебрального повреждения, развившегося вследствие гипоксии и ишемии.

Метаболический дисбаланс. При острой гипоксии и ишемии возникает дисбаланс между метаболическими потребностями клеток головного мозга и возможностями церебрального кровотока обеспечить эти потребности. Запускаются анаэробные метаболические пути, увеличивается концентрация лактата, развивается ацидоз. ИГ уменьшает потребность клеток в кислороде и глюкозе. При снижении температуры на один градус потребности в кислороде и глюкозе уменьшаются приблизительно на 5% [3, 107]. В результате происходит сохранение молекул АТФ, повышение pH и уменьшение концентрации лактата как внутри клетки, так и во внеклеточном пространстве. Снижение клеточного метаболизма и уменьшение потребности клеток в

кислороде и глюкозе в течение длительного времени считались ведущими нейропротективными механизмами ИГ. Однако в последующем было доказано, что одним только воздействием ИГ на метаболический дисбаланс клеток невозможно объяснить ее высокий нейропротективный потенциал [29].

Некроз, являясь одной из форм клеточной гибели, развивается в условиях, не совместимых с жизнью [17, 50]. Применительно к острой церебральной гипоксии и ишемии — это такой уровень обеспечения клетки кислородом и необходимыми метаболитами, при котором невозможно функционирование ионных каналов клеточных мембран, синтез белков и любых иных биохимических процессов [88]. Происходит генетически незапланированная и биохимически незапрограммированная некротическая гибель клетки, имеющая четкие морфологические критерии: дезорганизация мембраны, отек и набухание клетки вследствие перемещения из внеклеточного пространства ионов и воды, разрыв клетки, нарушение целостности ядерной мембраны. В результате во внеклеточном пространстве оказываются органеллы, протеолитические ферменты, структуры клеточных ядер и т.д. Эти биологически активные вещества являются мощными триггерами воспаления, при котором не только активируется микроглия, но и происходит привлечение в очаг церебрального повреждения системных иммунокомпетентных клеток [26, 74, 97]. Формируется отек мозга.

ИГ не способна непосредственно предотвратить некроз, поскольку этот вид гибели клетки является генетически незапланированным и биохимически незапрограммированным в отличие от других видов гибели клетки, например, апоптоза, который обсуждается ниже. Однако ИГ способна понизить метаболические потребности нейрональных клеток, что, безусловно, повышает порог запуска некротической гибели клеток. Этот механизм лежит в основе эффективности гипотермии, применяемой в кардиохирургической практике превентивно, до достижения кардиopleгии и остановки кровообращения [53]. Также наличием этого механизма можно объяснить эффективность профилактической ИГ в экспериментальных исследованиях, когда у животных снижали температуру тела до моделирования ишемического инсульта при помощи окклюзии среднемозговой или внутренней сонной артерий [41, 105]. Однако в клинических условиях чрезвычайно сложно управлять процессом некротической гибели нейрональных клеток, в т.ч. и при помощи ИГ, поскольку некроз развивается в течение первых нескольких десятков минут с момента развития острой гипоксии и ишемии.

Эксайтотоксичность — это патологический процесс, ведущий к повреждению и гибели нейрональных клеток под воздействием нейромедиаторов, способных активировать NMDA- (N-метил-D-аспартат) и AMPA- (α -амино-3-гидрокси-5-метил-изоксазолипропионовая кислота) рецепторы. При острой гипоксии и ишемии формируется дефицит АТФ, приводящий к увеличению концентрации, прежде всего внеклеточного глутамата и других возбуждающих нейротрансмиттеров вследствие повышения их высвобождения из клеток и уменьшения их обратного захвата. Эти нейротрансмиттеры, воздействуя на NMDA- и AMPA-рецепторы, приводят к значимому увеличению уровня внутриклеточного кальция, который в свою очередь активирует целый ряд ферментов — фосфолипазы, нуклеазы, каспазы. В результате клетка получает сигнал, программирующий ее отсроченную гибель, или апоптоз, который

реализуется спустя несколько часов, уже в подостром периоде церебральной гипоксии и ишемии [15].

Известно, что ИГ предотвращает избыточное поступление кальция в нейрональные клетки через АМРА-рецепторы, а также воздействует на сами АМРА-рецепторы, блокируя их трансформацию, возникшую вследствие гипоксии или ишемии [18]. Кроме этого, ИГ способна корректировать дефицит АТФ, что само по себе предотвращает повышение внеклеточной концентрации возбуждающих нейротрансмиттеров и предотвращать развитие эксайтотоксичности на самых ранних этапах ее формирования.

Изменение экспрессии генов, микро-РНК и состояния факторов транскрипции происходят в течение нескольких минут/часов после развития острой церебральной гипоксии и ишемии.

NF-κB является одним из наиболее изученных факторов транскрипции. Он находится в цитоплазме в неактивном состоянии и связан с белками-ингибиторами. В ответ на острую гипоксию и ишемию IκB-киназа фосфорилирует белки-ингибиторы, высвобождая тем самым NF-κB, который в свою очередь проникает в ядро, вызывает экспрессию генов, кодирующих белки, запускающих апоптоз [38, 106]. ИГ способна блокировать свободный NF-κB [100]. Этот путь может оказаться одним из ведущих нейропротективных механизмов ИГ, работающих в раннем периоде церебрального повреждения.

Микро-РНК способны контролировать экспрессию различных генов. К 2014 г. известно более 1800 различных микро-РНК человека, которые стали объектом тщательных исследований в последние годы, поскольку появились доказательства их существенной экспрессии в течение первых нескольких часов после развития острой церебральной ишемии [68, 94]. Существует предположение, что микро-РНК могут играть существенную роль в патогенезе церебрального повреждения различного генеза, однако для уточнения роли микро-РНК в патофизиологических каскадах необходимы дальнейшие исследования.

ИГ влияет на экспрессию микро-РНК. Так, при черепно-мозговой травме в группе пациентов, которым проводилась ИГ, уровень микро-РНК-874 и микро-РНК-451 были существенно ниже, чем в группе пациентов с нормотермией [90]. Однако патофизиологическое значение этого феномена остается неясным.

Таким образом, ранний период церебрального повреждения вследствие острой гипоксии и ишемии имеет ряд важных особенностей. Во-первых, при гипоксии и ишемии, не совместимых с жизнью клетки, развивается некроз, на который фактически невозможно как-либо повлиять, и некротическая гибель клетки разворачивается именно в этот период повреждения, вызывая отек и запуская воспаление в окружающих здоровых тканях мозга. Во-вторых, в этот период фактически отсутствуют эндогенные протективные репаративные патофизиологические механизмы, поэтому повлиять на повреждающие патофизиологические каскады возможно только экзогенно. В-третьих, ИГ способна блокировать практически все повреждающие каскады, за исключением некротической гибели клетки. Основным клиническим затруднением является раннее, в течение нескольких минут — одного часа, начало ИГ, которое фактически не достижимо ни у одной из групп нейрореанимационных пациентов.

Подострый период церебрального повреждения

Подострый период гипоксии и ишемии начинается спустя несколько часов с момента развития церебральной катастрофы и длится в течение нескольких суток, максимально — до недели [66]. Основными повреждающими патофизиологическими механизмами, характерными для этого периода, являются апоптоз, реперфузионное повреждение, повреждение ГЭБ и экстрацеллюлярного матрикса, нейровоспаление. Отдельного рассмотрения заслуживают эндогенные нейропротективные процессы, которые запускаются в этот период острой гипоксии и ишемии.

Апоптоз — это тип гибели клетки, но в отличие от некроза он запрограммирован и представляет собой энергоемкий процесс. Морфологически апоптоз характеризуется округлением и сморщиванием клетки, выпадением хроматина, фрагментацией ядра и вакуолизацией плазматической мембраны. В результате апоптоза формируются апоптотические тельца, которые затем подвергаются фагоцитозу преимущественно макрофагами [13, 62, 65, 93]. При апоптозе содержимое клетки не выходит во внеклеточное пространство, поэтому этот вид гибели клетки не приводит к формированию воспалительного ответа и отеку окружающих тканей. Выделяют два пути апоптоза: внутренний и наружный. В нормальных физиологических условиях апоптоз абсолютно необходим для нормального функционирования организма. Однако в условиях патологии, в частности, при церебральном повреждении вследствие острой гипоксии и ишемии, апоптоз становится одним из основных повреждающих патофизиологических каскадов.

Внутренний, или митохондриальный, путь запускается различными стрессовыми факторами, в т.ч. острой гипоксией и ишемией, которые обуславливают внутриклеточный синтез белков семейства Bcl-2 (В-клеточный лимфомы) [4, 101, 108]. Bcl-2 белки, с одной стороны, вызывают выход цитохрома с и других митохондриальных апоптотических протеинов из межмембранного пространства митохондрий в цитоплазму, а с другой стороны, — ионов кальция из саркоплазматического ретикула. Цитохром с в цитоплазме соединяется с деоксиденозином трифосфатом и активирующим апоптотическую протеазу фактором-1 (Araf1) [24, 32, 61, 86]. В результате формируется специфический комплекс — апоптосома, которая в свою очередь расщепляет прокаспазу-9. Затем каспаза-9 активирует целый комплекс эффекторных каспаз, протеаз и нуклеаз, которые, собственно, и вызывают гибель клетки [32, 86].

Наружный путь апоптоза активируется при взаимодействии специфических внеклеточных лигандов с соответствующими рецепторами клеточной гибели, расположенными на поверхности клеточной мембраны [78]. Лигандами в основном являются биологические активные вещества семейства фактора некроза опухоли (TNF) [6]. Рецепторы смерти, представляющие собой трансмембранные белки, передают сигнал апоптоза специфическим внутриклеточным белкам-адаптерам, например, FADD, TRADD. Белки-адаптеры активирует прокаспазу-8, что приводит к активации целого каскада эффекторных каспаз и, наконец, — к апоптозу [49, 55].

Известно, что при острой церебральной гипоксии и ишемии происходит активация обоих путей апоптоза. ИГ способна блокировать апоптоз на различных этапах его активации. Так, ИГ изменяет экспрессию Bcl-2-белков,

что приводит к снижению высвобождения цитохрома с из митохондрий и, соответственно, к уменьшению уровня каспаз [10, 63, 80]. Описано также снижение митохондриальной проницаемости при воздействии ИГ [59, 83]. При ИГ происходит блокирование уже активированных рецепторов клеточной гибели, что останавливает наружный путь апоптоза [60]. Кроме этого, ИГ способна блокировать расщепление прокаспазы-8, что приводит к прекращению образования каспазы-8 [64].

Реперфузионное повреждение обусловлено избыточным образованием активных форм кислорода (ионы кислорода, свободные радикалы и перекиси) и азота (пероксинитрит). В нормальных физиологических условиях активные формы кислорода образуются в митохондриях, но своевременно блокируются антиоксидантной системой, представленной глутатионом, супероксиддисмутазой, каталазой, витаминами Е и С. Однако при реперфузии формируется дисбаланс между высоким уровнем активных форм кислорода и азота и дефицитом эндогенных антиоксидантов. Кроме этого, миелиновая оболочка нейронов содержит большое количество полиненасыщенных жирных кислот, что располагает к образованию этих биологически активных соединений при различных нейрореанимационных состояниях. Активные формы кислорода и азота повреждают клеточные мембраны, белки, липиды, нуклеиновые кислоты, что приводит как к непосредственному повреждению нейрональных клеток, так и к активации апоптоза. Таким образом, реперфузионное повреждение вместе с апоптозом занимает ключевые позиции в патогенезе церебрального повреждения при острой гипоксии и ишемии [6, 14]. ИГ не только непосредственно блокирует образование активных форм кислорода и азота, но и ингибирует NO-синтазу, что также в итоге приводит к уменьшению выраженности реперфузионного повреждения при острой гипоксии и ишемии [31, 39].

Повреждение гематоэнцефалического барьера и экстрацеллюлярного матрикса. Целостность ГЭБ, являясь непременным условием для нормального функционирования головного мозга, может быть достигнута исключительно при структурной и функциональной сохранности всех составляющих нейроваскулярной единицы. Устойчивость нейронов, перicyтов и глиальных клеток к гипоксии и ишемии различна, поэтому мозаичное повреждение клеток нейроваскулярной единицы вполне вероятно [35, 76]. При такой ситуации ИГ, предотвратив повреждение более чувствительных к гипоксии и ишемии клеток, способна стабилизировать ГЭБ и предотвращать отек мозга. Именно такие выводы были получены в целом ряде исследований [23, 47, 67, 75, 79].

С точки зрения патофизиологии церебрального повреждения не менее интересны исследования, посвященные проблеме повреждения экстрацеллюлярного матрикса, являющегося такой же важной составляющей нейроваскулярной единицы, как и нейрональные клетки. При острой гипоксии и ишемии происходит активация матриксных металлопротеиназ [36, 57, 58, 72, 91, 96]. Активированные матриксные металлопротеиназы вызывают деградацию целого ряда белков, обеспечивающих плотный контакт перicyтов, что приводит к разрушению ГЭБ, формированию отека мозга, внутримозговому кровоизлиянию и геморрагической трансформации очагов ишемии. ИГ блокирует матриксные металлопротеиназы, что предотвращает нарушение плотных контактов перicyтов и разрушение матриксных

протеинов — агрина и ламинина [7]. Вместе с этим ИГ повышает экспрессию тканевого ингибитора металлопротеиназы-2, эндогенного ингибитора металлопротеиназы.

При острой гипоксии и ишемии возможна миграция перicyтов из сосудистой стенки. Этот механизм, приводящий к разрушению ГЭБ, может быть также успешно блокирован ИГ [25]. Транспорт молекул воды через ГЭБ осуществляется по специальным каналам — аквапоринам. Преобладающим типом аквапоринов головного мозга являются каналы аквапорины-4, расположенные главным образом на астроцитах. При острой церебральной гипоксии и ишемии происходит увеличение экспрессии аквапоринов-4 и формирование отека мозга [5, 69]. ИГ блокирует этот механизм, уменьшая выраженность отека мозга [102].

Таким образом, влияние ИГ на структуры нейроваскулярной единицы и, в частности, на ГЭБ, при острой церебральной гипоксии и ишемии разнообразно и в конечном итоге приводит к стабилизации ГЭБ, уменьшению выраженности отека мозга, снижению риска развития внутримозговых кровоизлияний и геморрагической трансформации очагов ишемии.

Нейровоспаление. При острой церебральной гипоксии и ишемии развитие нейровоспаления неизбежно, что усугубляет первичное повреждение мозга [98]. Первичное повреждение мозга инициирует воспалительный ответ, проявляющийся активацией микроглии и циркулирующих лейкоцитов. Как микроглия, так и циркулирующие лейкоциты выделяют в свою очередь огромный спектр биологически активных веществ — провоспалительные и противовоспалительные цитокины, протеазы, активные формы кислорода и азота и т.д. Эти вещества сами по себе способны инициировать дальнейший иммунный ответ. Формируется порочный круг, который способен привести к гибели нейрональных клеток и выраженному вторичному повреждению мозга.

ИГ оказывает существенное воздействие на нейровоспаление. Во-первых, ИГ снижает количество тканевых нейтрофилов, активированных микроглиальных клеток, уменьшает уровень медиаторов воспаления, провоспалительных цитокинов (IL-1-beta, TNF-alfa, IL-6), хемокинов и активных форм кислорода и азота [22, 39, 71, 77]. Однако наряду с провоспалительными цитокинами ИГ также подавляет уровни противовоспалительных цитокинов (IL-10, TGF-beta) [70, 92]. Во-вторых, ИГ блокирует активированный воспалением основной фактор транскрипции — NF-κB [38, 106]. В-третьих, ИГ блокирует некоторые важные для процесса воспаления митоген-активированные протеинкиназы (МАРК) [16, 82]. Таким образом, ИГ является одним из наиболее эффективных методов борьбы с нейровоспалением.

Эндогенные нейротрофические процессы. В подостром периоде церебрального повреждения начинают формироваться репаративные патофизиологические каскады. Это, прежде всего, синтез нейротрофических факторов, среди которых наиболее изученными являются нейротрофический фактор мозга (BDNF), нейротрофический фактор глии (GDNF) и нейротрофин [9, 20, 81, 95]. Эти факторы обуславливают пластичность мозга, контролируют синаптические функции нейронов, обеспечивают выживание, морфологическую целостность и дифференцировку нейрональных клеток в условиях церебрального повреждения различного генеза. В экспериментальных исследованиях

ИГ повышала концентрацию всех вышеперечисленных нейротрофических факторов. Вместе с этим ИГ в эксперименте повышала уровень ряда антиапоптотических факторов [85, 109] и оптимизировала функционирование ферментативных систем, обуславливающих нормальное состояние метаболизма глюкозы, клеточной пролиферации, транскрипции и миграции [110].

Таким образом, подострый период церебрального повреждения мозга вследствие гипоксии и ишемии является чрезвычайно важным как с патофизиологической, так и с клинической точек зрения. Во-первых, именно в этот период у большинства нейрореанимационных пациентов начинается ИГ. Следовательно, такие важные патогенетические повреждающие каскады, как апоптоз, реперфузионное повреждение, дисфункция ГЭБ и нейровоспаление, характерные для этого периода, вероятно, будут блокированы ИГ. Возможно, именно блокадой этих каскадов и обусловлена доказанная клиническая эффективность ИГ у пациентов с остановкой сердца и новорожденных с ишемически-гипоксическим повреждением мозга. Во-вторых, в подострый период начинают формироваться репаративные патофизиологические каскады, на которые ИГ также оказывает благоприятное воздействие.

Хронический период церебрального повреждения

Хронический период церебрального повреждения вследствие гипоксии и ишемии длится в течение нескольких недель-месяцев с момента развития катастрофы [12]. Основные патофизиологические каскады этого периода направлены на репарацию. Это нейрогенез, глиогенез, ангиогенез и восстановление нейрональных связей. Однако некоторые механизмы при определенных условиях становятся повреждающими.

В результате гипоксического и ишемического повреждения мозга часть нейрональных клеток погибает, другие, выживая, теряют синаптические связи, которые, тем не менее начинают постепенно восстанавливаться в хроническом периоде [27]. Однако рассчитывать на полное восстановление утраченных связей не приходится. Еще труднее рассчитывать на нейрогенез, несмотря на то, что в эксперименте получены данные, свидетельствующие о возможности пролиферации нейрональных стволовых клеток в субвентрикулярных и гиппокампальных субгранулярных зонах [27]. Особенно проблематично наличие нейрогенеза в зрелом мозге [84]. Вместе с этим известно, что глиогенез возможен в любом возрасте, что является патофизиологическим обоснованием для формирования глиального рубца, как одного из возможных морфологических исходов острого церебрального повреждения [44]. Таким образом, возможность спонтанного восстановления утраченных нейронов и нейрональных связей строго ограничена, поэтому поиск направленных терапевтических воздействий является актуальной задачей интенсивной терапии. Изучение ИГ в качестве метода, влияющего на нейрогенез, глиогенез, ангиогенез и формирование новых нейрональных связей, является интересным и, возможно, перспективным.

В условиях эксперимента ИГ, воздействовавшая на незрелый поврежденный ишемией мозг, приводила к более активному созреванию стволовых нейрональных клеток стриатума и уменьшению апоптоза, запущенного острой ишемией [104]. Некоторые исследования не выявили какого-либо влияния на нейрогенез, возможно, по причине кратковременности воздействия ИГ — около 45 мин [56]. Таким образом, ИГ, вероятно, не оказывает влияния на нейрогенез, если не соблюдено терапевтическое окно ее начала (позже 6 час после начала церебрального повреждения) или если ее длительность неадекватно коротка.

Известно, что ИГ также влияет и на глиогенез. В эксперименте ИГ увеличивает количество предшественников олигодендроцитов, особенно в условиях развивающегося мозга [43]. Однако ИГ не способна предотвратить гибель олигодендроцитов, уже запущенную ишемией [8]. Несмотря на то, что значительный пул астроцитов повреждается в остром и подостром периодах гипоксии и ишемии, именно астроглиогенез считается ответственным за формирование глиального рубца, фактически прекращающего дальнейшее развитие аксонов и регенерацию [40,60,89]. Это иллюстрирует, что глиогенез при определенных условиях может быть пагубным. Влияние ИГ на астроглиогенез неизвестно. Ангиогенез является важным механизмом репарации поврежденного мозга. ИГ способствует развитию ангиогенеза и синтезу целого ряда факторов, стимулирующих ангиогенез (тромбоцитарный ростовой фактор, эндотелиальный ростовой фактор, стромальный ростовой фактор) [45, 54, 73, 103].

Таким образом, хронический период церебрального повреждения, главным образом, ориентирован на репаративные процессы. Влияние ИГ, проведенной в остром и подостром периодах, вероятно, имеет отсроченные эффекты и оказывает определенное влияние на нейрогенез, глиогенез и ангиогенез. Однако этот аспект требует дальнейшего изучения.

Заключение

Острая церебральная гипоксия и ишемия запускает большое число патофизиологических каскадов. Повреждающие механизмы, очевидно, преобладают над эндогенными репаративными патофизиологическими каскадами. Это является основанием для поиска эффективных терапевтических воздействий. Индуцированная гипотермия способна блокировать подавляющее большинство повреждающих механизмов, одновременно стимулируя репаративные процессы. Следовательно, для этого метода интенсивной терапии есть свое место в лечении самых разнообразных групп нейрореанимационных пациентов. Дальнейшие клинические исследования должны уточнить ответы на вопросы, связанные с методикой применения индуцированной гипотермии: кому проводить, когда начинать, до какого уровня охлаждать, как долго проводить, как быстро согреть?

Список литературы

1. Вережагин Н.В., Пирадов М.А. Принципы ведения и лечения больных в острейший период инсульта. Вестник интенсивной терапии. 1997; 1–2: 35.
2. Пирадов М.А. Нейрореаниматология инсульта. Вестник Российской Академии Медицинских Наук. 2003; 12: 68–70.
3. Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al. Molecular Biology of the Cell, Garland Science, 4th edition, 2002.
4. Antonsson B., Montessuit S., Sanchez B., Martinou JC. Bax is present as a high molecular weight oligomer/complex in the mitochondrial membrane of apoptotic cells. J Biol Chem. 2001; 276: 11615–11623.
5. Aoki K., Uchihara T., Tsuchida K. et al. Enhanced expression of aquaporin 4 in human brain with infarction. Acta Neuropathol. 2003; 106: 121–124.
6. Ashkenazi A., Dixit V.M. Death receptors: signaling and modulation. Science. 1998; 281: 1305–1308.
7. Baumann E., Preston E., Slinn J., Stanimirovic D. Postischemic hypothermia attenuates loss of the vascular basement membrane proteins, agrin and SPARC, and blood-brain barrier disruption after global cerebral ischemia. Brain Res. 2009; 1269: 185–197.
8. Bennet L., Roelfsema V., George S. et al. The effect of cerebral hypothermia on white and grey matter injury induced by severe hypoxia in preterm fetal sheep. J Physiol. 2007; 578: 491–506.
9. Boris-Moller F., Kamme F., Wieloch T. The effect of hypothermia on the expression of neurotrophin mRNA in the hippocampus following transient cerebral ischemia in the rat. Brain Res Mol Brain Res. 1999; 63: 163–173.
10. Bright R., Raval AP., Dembner JM. et al. Protein kinase C delta mediates cerebral reperfusion injury in vivo. J Neurosci. 2004; 24: 6880–6888.
11. Busl K.M., Greer DM. Hypoxic-ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms. NeuroRehabilitation. 2010; 26: 5–13.
12. Ceulemans A., Zgavc T., Kooijman R. et al. The dual role of the neuroinflammatory response after ischemic stroke: modulatory effects of hypothermia. J Neuroinflammation. 2010; 7: 74.
13. Charriaut-Marlangue C., Margail I., Represa A. et al. Apoptosis and necrosis after reversible focal ischemia: an in situ DNA fragmentation analysis. J Cereb Blood Flow Metab. 1996; 16: 186–194.
14. Chan PH. Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. J Cereb Blood Flow Metab. 2001; 21: 2–14.
15. Choi DW. Excitotoxic cell death. J Neurobiol. 1992; 23: 1261–1276.
16. Choi J.S., Park J., Suk K. et al. Mild hypothermia attenuates intercellular adhesion molecule-1 induction via activation of extracellular signal-regulated kinase-1/2 in a focal cerebral ischemia model. Stroke Res Treat. 2011; 201: 9.
17. Clarke PG. Developmental cell death: morphological diversity and multiple mechanisms. Anat Embryol (Berl). 1990; 181: 195–213.
18. Colbourne F., Grooms S.Y., Zukin R.S. et al. Hypothermia rescues hippocampal CA1 neurons and attenuates down-regulation of the AMPA receptor GluR2 subunit after forebrain ischemia. Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100: 2906–2910.
19. Collins V.E., Macleod M.R., Donnan G.A. et al. 1,026 Experimental treatments in acute stroke. Ann Neurol. 2006; 59: 467–477.
20. D'Cruz B.J., Fertig K.C., Filano A.J. et al. Hypothermic reperfusion after cardiac arrest augments brain-derived neurotrophic factor activation. J Cereb Blood Flow Metab. 2002; 22: 843–851.
21. del Zoppo G.J., Milner R. Integrin–matrix interactions in the cerebro-microvasculature. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006; 26: 1966–1975.
22. Deng H., Han H.S., Cheng D. et al. Mild hypothermia inhibits inflammation after experimental stroke and brain inflammation. Stroke. 2003; 34: 2495–2501.
23. Dietrich W.D., Busto R., Halley M., Valdes I. The importance of brain temperature in alterations of the blood-brain barrier following cerebral ischemia. J Neuropathol Exp Neurol. 1990; 49: 486–497.
24. Du C., Fang M., Li Y. et al. Smac, a mitochondrial protein that promotes cytochrome c-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition. Cell. 2000; 102: 33–42.
25. Duz B., Oztas E., Erginay T. et al. The effect of moderate hypothermia in acute ischemic stroke on pericyte migration: an ultrastructural study. Cryobiology. 2007; 55: 279–284.
26. Ferri K.F., Kroemer G. Organelle-specific initiation of cell death pathways. Nat Cell Biol. 2001; 3: E255–63.
27. Font M.A., Arboix A., Krupinski J. Angiogenesis, neurogenesis and neuroplasticity in ischemic stroke. Curr Cardiol Rev. 2010; 6: 238–244.
28. Gasche Y., Copin J.C., Sugawara T. et al. Matrix metalloproteinase inhibition prevents oxidative stress-associated blood–brain barrier disruption after transient focal cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab. 2001; 21: 1393–1400.
29. Ginsberg M.D., Sternau L.L., Globus M.Y. et al. Therapeutic modulation of brain temperature: relevance to ischemic brain injury. Cerebrovasc Brain Metab Rev. 1992; 4: 189–225.
30. Girouard H., Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke and Alzheimer disease. J Appl Physiol. 2006; 100: 328–335.
31. Globus M.Y.-T., Busto R., Lin B. et al. Detection of free radical activity during transient global ischemia and recirculation. J Neurochem. 1995; 65: 1250–1256.
32. Goldstein J.C., Munoz-Pinedo C., Ricci J.E. et al. Cytochrome c is released in a single step during apoptosis. Cell Death Differ. 2005; 12: 453–462.
33. Guo S., Lo E.H. Dysfunctional cell–cell signaling in the neurovascular unit as a paradigm for central nervous system disease. Stroke. 2009; 40: S4–S7.
34. Guo S., Kim W.J., Lok J. et al. Neuroprotection via matrix-trophic coupling between cerebral endothelial cells and neurons. Proc Natl Acad Sci USA. 2008; 105: 7582–7587.
35. Gurer G., Gursoy-Ozdemir Y., Erdemli E. et al. Astrocytes are more resistant to focal cerebral ischemia than neurons and die by a delayed necrosis. Brain Pathol. 2009; 19: 630–641.
36. Hamann G.F., Burggraf D., Martens H.K. et al. Mild to moderate hypothermia prevents microvascular basal lamina antigen loss in experimental focal cerebral ischemia. Stroke. 2004; 35: 764–769.
37. Hamel E. Perivascular nerves and the regulation of the vascular tone. J Appl Physiol. 2006; 100: 1059–1064.
38. Han H.S., Karabiyikoglu M., Kelly S. et al. Mild hypothermia inhibits nuclear factor-kappa B translocation in experimental stroke. J Cereb Blood Flow Metab. 2003; 23: 589–598.
39. Han H.S., Qiao Y., Giffard R.G. et al. Influence of mild hypothermia on inducible nitric oxide synthase expression and reactive nitrogen production in experimental stroke and inflammation. Neuroscience. 2002; 22: 3921–3928.
40. Hawthorne A.L., Hu H., Kundu B. et al. The unusual response of serotonergic neurons after CNS injury: lack of axonal dieback and enhanced sprouting within the inhibitory environment of the glial scar. J Neurosci. 2011; 31: 5605–5616.

41. Huh P.W., Belayev L., Zhao W. *et al.* Comparative neuroprotective efficacy of prolonged moderate intraischemic and postischemic hypothermia in focal cerebral ischemia. *J Neurosurg.* 2000; 92: 91–99.
42. Iadecola C., Nedergaard M. Glia regulation of the cerebral microvasculature. *Nat Neurosci.* 2007; 10: 1369–1376.
43. Imada S., Yamamoto M., Tanaka K. *et al.* Hypothermia-induced increase of oligodendrocytes precursor cells: Possible involvement of plasmalemmal voltage-dependent anion channel 1. *Neurosci Res.* 2010; 88: 3457–3466.
44. Jinno S. Decline in adult neurogenesis during aging follows a topographic pattern in the mouse hippocampus. *J Comp Neurol.* 2011; 519: 451–466.
45. Kao C.H., Chio C.C., Lin M.T., Yeh C.H. Body cooling ameliorating spinal cord injury may be neurogenesis-, anti-inflammation- and angiogenesis-associated in rats. *J Trauma.* 2011; 70: 885–893.
46. Karnatovskaia L.V., Wartenberg K.E., Freeman W.D. Therapeutic hypothermia for neuroprotection: history, mechanisms, risks, and clinical applications. *The Neurohospitalist.* 2014; 4: 153–163.
47. Kawanishi M., Kawai N., Nakamura T. *et al.* Effect of delayed mild brain hypothermia on edema formation after intracerebral hemorrhage in rats. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2008; 17: 187–195.
48. Kidwell C.S., Liebeskind D.S., Starkman S., Saver J.L. Trends in acute ischemic stroke trials through the 20th century. *Stroke.* 2001; 32: 1349–1359.
49. Kischkel F.C., Hellbardt S., Behrmann I. *et al.* Cytotoxicitydependent APO-1 (Fas/CD95)-associated proteins form a death-inducing signaling complex (DISC) with the receptor. *EMBO J.* 1995; 14: 5579–5588.
50. Kitanaka C., Kuchino Y. Caspase-independent programmed cell death with necrotic morphology. *Cell Death Differ.* 1999; 6: 508–515.
51. Koehler R.C., Gebremedhin D., Harder D.R. Role of astrocytes in cerebrovascular regulation. *J Appl Physiol.* 2006; 100: 307–317.
52. Kofke A.W. Incrementally Applied Multifaceted Therapeutic Bundles in Neuroprotection Clinical Trials...Time for Change. *Neurocrit Care.* 2010; 12: 438–444.
53. Kouchoukos N.T., Masetti P., Rokkas C.K. *et al.* Safety and efficacy of hypothermic cardiopulmonary bypass and circulatory arrest for operations on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72: 699–707; discussion 707–708.
54. Kuo J.R., Lo C.J., Chang C.P. *et al.* Brain cooling-stimulated angiogenesis and neurogenesis attenuated traumatic brain injury in rats. *J Trauma.* 2010; 69: 1467–1472.
55. Krammer P.H. CD95's deadly mission in the immune system. *Nature.* 2000; 407: 789–795.
56. Lasarzik I., Winkelheide U., Thal S.C. *et al.* Mild hypothermia has no long-term impact on postischemic neurogenesis in rats. *Anesth Analg.* 2009; 109: 1632–1639.
57. Lee J.E., Yoon Y.J., Moosley M.E., Yenari M.A. Reduction in levels of matrix metalloproteinases and increased expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in response to mild hypothermia therapy in experimental stroke. *J Neurosurg.* 2005; 103: 289–297.
58. Lee K.M., Jang J.H., Park J.S. *et al.* Effect of mild hypothermia on blood brain barrier disruption induced by oleic acid in rats. *Genes and Genomics.* 2009; 32: 89–98.
59. Lee S.M., Zhao H., Maier C.M., Steinberg G.K. The protective effect of early hypothermia on PTEN phosphorylation correlates with free radical inhibition in rat stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009; 29: 1589–1600.
60. Li L., Harms K.M., Ventura P.B. *et al.* Focal cerebral ischemia induces a multilineage cytogenic response from adult subventricular zone that is predominantly gliogenic. *Glia.* 2010; 58: 1610–1619.
61. Li P., Nijhawan D., Budihardjo I. *et al.* Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell.* 1997; 91: 479–489.
62. Li Y., Sharov V.G., Jiang N. *et al.* Ultrastructural and light microscopic evidence of apoptosis after middle cerebral artery occlusion in the rat. *Am J Pathol.* 1995; 146: 1045–1051.
63. Liu L., Yenari M.A. Therapeutic hypothermia: neuroprotective mechanisms. *Front Biosci.* 2007; 12: 816–825.
64. Liu L., Kim J.Y., Koike M.A. *et al.* FasL shedding is reduced by hypothermia in experimental stroke. *J Neurochem.* 2008; 106: 541–550.
65. Li Y., Chopp M., Jiang N. *et al.* Induction of DNA fragmentation after 10 to 120 minutes of focal cerebral ischemia in rats. *Stroke.* 1995; 26: 1252–7. Discussion 7–8.
66. Li Y., Powers C., Jiang N., Chopp M. Intact, injured, necrotic and apoptotic cells after focal cerebral ischemia in the rat. *J Neurol Sci.* 1998; 156: 119–32.
67. MacLellan C.L., Davies L.M., Fingas M.S., Colbourne F. The influence of hypothermia on outcome after intracerebral hemorrhage in rats. *Stroke.* 2006; 37: 1266–1270.
68. Makarova J.A., Maltseva D.V., Galatenko V.V. *et al.* Exercise immunology meets MiRNAs. *Exerc Immunol Rev.* 2014; 20: 135–164.
69. Manley G.T., Fujimura M., Ma T. *et al.* Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nat Med.* 2000; 6: 159–163.
70. Matsui T., Kakeda T. IL-10 production is reduced by hypothermia but augmented by hypothermia in rat microglia. *J Neurotrauma.* 2008; 25: 709–715.
71. Meybohm P., Gruenewald M., Zacharowski K.D. *et al.* Mild hypothermia alone or in combination with anesthetic post-conditioning reduces expression of inflammatory cytokines in the cerebral cortex of pigs after cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care.* 2010; 14: R21.
72. Nagel S., Su Y., Horstmann S. *et al.* Minocycline and hypothermia for reperfusion injury after focal cerebral ischemia in the rat: effects on BBB breakdown and MMP expression in the acute and subacute phase. *Brain research.* 2008; 1188: 198–206.
73. Navarro-Sobrinho M., Rosell A., Hernandez-Guillamon M. *et al.* A large screening of angiogenesis biomarkers and their association with neurological outcome after ischemic stroke. *Atherosclerosis.* 2011; 216: 205–211.
74. Nicotera P., Leist M., Manzo L. Neuronal cell death: a demise with different shapes. *Trends Pharmacol Sci.* 1999; 20: 46–51.
75. Oda Y., Gao G., Wei E.P., Povlishock J.T. Combinational therapy using hypothermia and the immunophilin ligand FK506 to target altered pial arteriolar reactivity, axonal damage, and blood-brain barrier dysfunction after traumatic brain injury in rat. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011; 31: 1143–1154.
76. Panickar K.S., Norenberg M.D. Astrocytes in cerebral ischemic injury: morphological and general considerations. *Glia.* 2005; 50: 287–98.
77. Perrone S., Szabo M., Bellieni C.V. *et al.* Whole body hypothermia and oxidative stress in babies with hypoxic-ischemic brain injury. *Pediatr Neurol.* 2010; 43: 236–240.
78. Peter M.E., Krammer P.H. The CD95(APO-1/Fas) DISC and beyond. *Cell Death Differ.* 2003; 10: 26–35.
79. Preston E., Webster J. A two-hour window for hypothermic modulation of early events that impact delayed opening of the rat blood-brain barrier after ischemia. *Acta Neuropathol.* 2004; 108: 406–412.
80. Raval A.P., Dave K.R., Prado R. *et al.* Protein kinase C delta cleavage initiates an aberrant signal transduction pathway after cardiac arrest and oxygen glucose deprivation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005; 25: 730–741.
81. Schmidt K.M., Repine M.J., Hicks S.D. *et al.* Regional changes in

glial cell line-derived neurotrophic factor after cardiac arrest and hypothermia in rats. *Neurosci Lett*. 2004; 368: 135–139.

82. *Schmitt K.R., Diestel A., Lehnardt S. et al.* Hypothermia suppresses inflammation via ERK signaling pathway in stimulated microglial cells. *J Neuroimmunol*. 2007; 189: 7–16.

83. *Shimohata T., Zhao H., Steinberg G.K.* Epsilon PKC may contribute to the protective effect of hypothermia in rat cerebral ischemia model. *Stroke* 2007; 38: 375–380.

84. *Shuster A., Melamed E., Offen D.* Neurogenesis in the aged and neurodegenerative brain. *Apoptosis*. 2010; 15: 1415–1421.

85. *Slikker W., 3rd, Desai V.G., Duhart H. et al.* Hypothermia enhances bcl-2 expression and protects against oxidative stress-induced cell death in Chinese hamster ovary cells. *Free Radic Biol Med*. 2001; 31: 405–411.

86. *Strasser A.* The role of BH3-only proteins in the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2005; 5: 189–200.

87. *Stupack D.G., Cheres D.A.* Get a ligand, get a life: integrins, signaling and cell survival. *J Cell Sci*. 2002; 115: 3729–3738.

88. *Syntichaki P., Tavernarakis N.* Death by necrosis. Uncontrollable catastrophe, or is there order behind the chaos? *EMBO Rep*. 2002; 3: 604–609.

89. *Trendelenburg G., Dirnagl U.* Neuroprotective role of astrocytes in cerebral ischemia: focus on ischemic pre-conditioning. *Glia*. 2005; 50: 307–320.

90. *Truettner J.S., Alonso O.F., Bramlett H.M. et al.* Therapeutic hypothermia alters microRNA responses to traumatic brain injury in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011; 31: 1897–1907.

91. *Truettner J.S., Alonso O.F., Dalton Dietrich W.* Influence of therapeutic hypothermia on matrix metalloproteinase activity after traumatic brain injury in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005; 25: 1505–1516.

92. *Truettner J.S., Suzuki T., Dietrich W.D.* The effect of therapeutic hypothermia on the expression of inflammatory response genes following moderate traumatic brain injury in the rat. *Brain Res Mol*. 2005; 138: 124–134.

93. *Unal-Cevik I., Kilinc M., Can A. et al.* Apoptotic and necrotic death mechanisms are concomitantly activated in the same cell after cerebral ischemia. *Stroke*. 2004; 35: 2189–2194.

94. *Vemuganti R.* The MicroRNA and stroke: no need to be coded to be counted. *Transl Stroke Res*. 2010; 1: 158–160.

95. *Vosler P.S., Logue E.S., Repine M.J. et al.* Delayed hypothermia preferentially increases expression of brain-derived neurotrophic factor exon III in rat hippocampus after asphyxia cardiac arrest. *Brain Res Mol Brain Res*. 2005; 135: 21–29.

96. *Wagner S., Nagel S., Kluge B. et al.* Topographically graded postischemic presence of metalloproteinases is inhibited by hypothermia. *Brain research*. 2003; 984: 63–75.

97. *Walker N.I., Harmon B.V., Gobe G.C., Kerr J.F.* Patterns of cell death. *Meth Achiev Exp Pathol*. 1988; 13: 18–54.

98. *Wang Q., Tang X.N., Yenari M.A.* The inflammatory response in stroke. *J Neuroimmunol*. 2007; 184: 53–68.

99. *Ward N.L., Lamanna J.C.* The neurovascular unit and its growth factors: coordinated response in the vascular and nervous systems. *Neurol Res*. 2004; 26: 870–883.

100. *Webster C.M., Kelly S., Koike M.A. et al.* Inflammation and NFkappaB activation is decreased by hypothermia following global cerebral ischemia. *Neurobiol Dis*. 2009; 33: 301–312.

101. *Willis S.N., Adams J.M.* Life in the balance: how BH3-only proteins induce apoptosis. *Curr Opin Cell Biol*. 2005; 17: 617–625.

102. *Xiao F., Arnold T.C., Zhang S. et al.* Cerebral cortical aquaporin-4 expression in brain edema following cardiac arrest in rats. *Acad Emerg Med*. 2004; 11: 1001–1007.

103. *Xie Y.C., Li C.Y., Li T. et al.* Effect of mild hypothermia on angiogenesis in rats with focal cerebral ischemia. *Neurosci Lett*. 2007; 422: 87–90.

104. *Xiong M., Cheng G.Q., Ma S.M. et al.* Post-ischemic hypothermia promotes generation of neural cells and reduces apoptosis by Bcl-2 in the striatum of neonatal rat brain. *Neurochem Int*. 2011; 58: 625–633.

105. *Yanamoto H., Nagata I., Nakahara I. et al.* Combination of intraischemic and postischemic hypothermia provides potent and persistent neuroprotection against temporary focal ischemia in rats. *Stroke*. 1999; 30: 2720–2726.

106. *Yenari M.A., Han H.S.* Influence of hypothermia on post-ischemic inflammation: role of nuclear factor kappa B (NFkappaB). *Neurochem Int*. 2006; 49: 164–169.

107. *Yenari M., Wijman C., Steinberg G.* Effects of hypothermia on cerebral metabolism, blood flow and autoregulation. In: Mayer S., Sessler D., eds. *Hypothermia in Neurocritical Care*. New York: Marcel Dekker, Inc, 2004: 141–178.

108. *Youle R.J., Strasser A.* The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008; 9: 47–59.

109. *Zhang Z., Sobel R.A., Cheng D. et al.* Mild hypothermia increases Bcl-2 protein expression following global cerebral ischemia. *Brain Res Mol Brain Res*. 2001; 95: 75–85.

110. *Zhao H., Shimohata T., Wang J.Q. et al.* Akt contributes to neuroprotection by hypothermia against cerebral ischemia in rats. *J Neurosci*. 2005; 25: 9794–9806.

Mechanisms of therapeutic hypothermia effect on brain damage in hypoxia and ischemia

К.А. Попугаев, А.А. Хуторенко

N.N. Burdenko Neurosurgical Research Institute, Lomonosov Moscow State University

Keywords: *hypothermia, hypoxia, ischemia, brain injury, neuroprotection.*

Ischemia and hypoxia are major factors of brain damage. Cerebral injury takes time to develop, with acute, subacute, and chronic phases specified. Reparative processes run simultaneously with damage cascades. Every phase of cerebral injury is characterized with specific pathophysiological cascades. Induced hypothermia has been implemented in neurocritical care for several decades, and its efficacy has been proved in patients after cardiac arrest and in newborns with perinatal hypoxic-ischemic encephalopa-

thy. However, in other neurocritical care settings the efficacy of has not been demonstrated yet. On the other hand, the results of experimental studies and discovered mechanisms of hypothermia effects on pathophysiological cascades of cerebral injury and repair give hope for the hypothermia to become a valuable option for the neurocritical care. In the presented review hypothermia effects on numerous pathophysiological cascades of cerebral injury due to hypoxia and ischemia are described.

Контактный адрес: Попугаев Константин Александрович — докт. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ «НИИ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко». 125047, Москва, ул 4-ая Тверская-Ямская, д. 16, ком. 1016, тел.: +7 (499) 250-90-40, e-mail: Stan.Popugaev@yahoo.com;

Хуторенко А.А. — мл. науч. сотр. лаб. молекулярной биологии гена НИИ физико-химической биологии им. А.Н.Белозерского, МГУ им. М.В. Ломоносова

Диабетическая дистальная полинейропатия

Обзор современных рекомендаций

В.Б. Бреговский, В.Н. Храмин, И.Ю. Демидова, И.А. Строков, И.В. Гурьева

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России (Санкт-Петербург);

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России (Москва);

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва);

ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Минтруда России;

ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России (Москва)

В структуре неврологических осложнений сахарного диабета (СД) диабетическая дистальная полинейропатия (ДПН) занимает первое место. Диабетическая полинейропатия гетерогенна по клиническому течению и характеру поражения периферической нервной системы. В большинстве случаев диагноз диабетической полинейропатии основывается на выявлении специфической неврологической симптоматики, результатах обследования неврологического статуса и, при доступности методик, результатах нейрофизиологических исследований. Фармакотерапия болевой ДПН включает средства симптоматического и патогенетического действия. Компенсация сахарного диабета является не только основой снижения риска развития и прогрессии диабетической полинейропатии, но и предиктором эффективности патогенетической и симптоматической терапии. Первичный выбор препарата основывается на особенностях пациента, степени компенсации СД, выраженности болевой симптоматики, наличии значимой сопутствующей патологии стоимости и доступности препаратов.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, нейропатическая боль.

Введение

В структуре неврологических осложнений СД на долю ДПН приходится около 70% поражений периферической нервной системы [51]. Дистальная симметричная полинейропатия диагностируется у 7,5–10% больных с впервые выявленным СД 2 типа (СД 2) [52, 57, 59, 73]. Следует отметить, что у половины этих больных ДПН субъективно протекает бессимптомно и может быть выявлена лишь при тщательном обследовании. В то же время у 10–20% пациентов при впервые выявленном СД 2 уже имеет место выраженная болевая симптоматика, резко снижающая качество их жизни и требующая немедленного лечения. Более того, именно ДПН в 50–75% случаев является причиной всех нетравматических ампутаций нижних конечностей. Сенсомоторная нейропатия часто сопровождается автономной дисфункцией многих органов и, прежде всего, сердца. В связи с этим полинейропатию рассматривают не только как предиктор высокого риска развития синдрома диабетической стопы (СДС), но и смертности в целом. [45].

Общие вопросы

В эпидемиологических исследованиях, посвященных распространенности ДПН, к сожалению, часто используются различные методы диагностики данного осложнения СД. Несмотря на вариабельность данных о распространенности ДПН, частота ее развития прямо коррелирует с длительностью СД, возрастом и видом используемых диагностических инструментов. Большинство исследователей сходятся во мнении, что истинная распространенность ДПН в популяции больных СД составляет около 30–34% [39, 40, 48,

50, 67, 68, 75], а при впервые выявленном СД – 7,5–10%, возраста с последующими годами. Так, при длительности СД более 25 лет ДПН выявляется более чем у 50% больных [52, 57, 59].

По мнению зарубежных исследователей, частота болевой полинейропатии варьирует от 3 [65] до 32% [79]. Наличие болевой ДПН четко коррелирует со снижением качества жизни больных [25]. Ежегодная частота новых случаев ДПН составляет около 2% [26]. По данным Государственного Регистра сахарного диабета, распространенность ДПН у больных СД 1 и 2 типов в РФ составляет 42,93% и 26,07% соответственно. Однако реальная распространенность ДПН по данным скрининга составляет 56,04% и 59,5% для пациентов с 1 и 2 типом СД соответственно [3]. Данные некоторых исследований, проведенных в крупных (около 5000 больных) когортах амбулаторных больных СД, указывают на значительную распространенность тяжелого сенсорного дефицита (до 12%) и относительно небольшую частоту регистрации болевых форм ДПН (6,4%) [5]. Подобное расхождение российских эпидемиологических данных с международными может быть объяснено рядом факторов: позднее выявление СД и недостаточный уровень обследования этих больных, возрастной состав обследованной популяции, различие методик диагностики и критериев диагноза ДПН.

В настоящее время признано, что риск развития ДПН прямо коррелирует с длительностью СД, уровнем HbA1c и значительными колебаниями гликемии, дислипидемией, высоким индексом массы тела, альбуминурией, гипертензией и курением [41, 50].

Клинические формы диабетической полинейропатии

Критерии диагностики и сама дефиниция диабетической полинейропатии многократно определялись и пересматривались [9, 18, 38].

Диабетическая полинейропатия – это специфическое для СД осложнение, сопровождающееся клинической симптоматикой или без таковой, и характеризующееся поражением периферической нервной системы при исключении других этиологических причин [15].

Диабетическая полинейропатия гетерогенна по клиническому течению и характеру поражения периферической нервной системы. ДПН представляет собой хроническую, симметричную, сенсомоторную полинейропатию (т.н. “length-dependent polyneuropathy”) [33]. Она развивается на фоне хронической гипергликемии, ассоциирована с патологическими метаболическими изменениями (активация полиолового пути, накопление конечных продуктов гликирования, оксидативный стресс, дислипидемия) и основными факторами сердечно-сосудистого риска [29, 31, 66]. Изменения микроциркуляторного русла типичны и универсальны как для развития диабетической ретинопатии и нефропатии, так и для диабетической полинейропатии. При этом прослеживается четкая связь в течении и совместном развитии этих микрососудистых осложнений [29, 33]. Сопутствующее наличие диабетической ретинопатии и/или нефропатии подтверждает связь выявленной полинейропатии с СД. Так, Рочестерское исследование показало, что в 10% случаев полинейропатии СД не являлся причиной ее развития [31]. Основным фактором риска ДПН следует считать длительность хронической гипергликемии [29, 31]. Нормализация гликемии зачастую ведет к стабилизации течения ДПН или даже к ее улучшению. Автономная дисфункция и нейропатическая боль могут развиваться на любом этапе заболевания.

Основной характерной чертой ДПН является симметричное снижение дистальной чувствительности. Степень сенсорных расстройств может колебаться от легких, субклинических (которые диагностируются только по изменениям электрофизиологических тестов) до тяжелых сенсомоторных расстройств, сопровождающихся полной потерей чувствительности и дистальными парезами. На фоне симметричных сенсомоторных расстройств могут выявляться симптомы ДПН, в т.ч. и болевые (нейропатическая боль). На основании наличия или отсутствия болевой нейропатической симптоматики с достаточной долей условности выделяют безболевой и болевой варианты течения данной патологии.

Для безболевого варианта характерно медленное развитие, минимальная симптоматика, не носящая болевой характер, постепенное прогрессирование сенсомоторного дефицита. Наиболее типичными являются жалобы на онемение стоп и снижение их чувствительности. При объективном обследовании выявляется снижение различных видов чувствительности, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов.

Болевая ДПН может иметь хронический или острый вариант течения. Для хронической болевой формы ДПН характерна волнообразность течения с периодами ремиссии и ухудшения, длительность болевого синдрома превышает

3 месяца. Прослеживается связь с гипергликемией и, в особенности, с амплитудой колебаний гликемии [55]. В подавляющем большинстве случаев вместе с симптомами имеются и сенсорные нарушения [15].

Острая болевая форма развивается достаточно быстро и нарастает по интенсивности. Выраженность симптомов значительна. Достаточно часто болевая симптоматика сопровождается признаками автономной дисфункции и может сочетаться с нормальными результатами неврологических тестов. Основой данной формы ДПН может быть избирательное поражение тонких сенсорных нервных волокон.

По-видимому, поражением «тонких волокон» объясняется также частое развитие у этих больных автономной нейропатии: тахикардии покоя, ортостатической гипотонии. При острой болевой форме ДПН все виды нейропатической положительной симптоматики проявляются наиболее интенсивно, при этом типичны аллодиния и гиперпатия. Возникающие, по-видимому, из-за тяжелого болевого синдрома, анорексия, бессонница и депрессия приводят к значительному похуданию, давшему повод назвать этот вид болевой полинейропатии «диабетической нейропатической кахексией» [37]. Как правило, развитию данной формы ДПН предшествует эпизод декомпенсации сахарного диабета. Течение данной формы благоприятное. Как правило, при условии удовлетворительного уровня гликемии самопроизвольное разрешение болевой симптоматики, восстановление сна, прибавка в весе и т.п. происходят в течение года.

Общие принципы диагностики диабетической полинейропатии

Диагноз ДПН может быть установлен на основании жалоб пациента и данных тщательного медицинского осмотра. В большинстве случаев не требуется проведения дальнейших неврологических обследований, т.к. с их помощью можно лишь подтвердить наличие полинейропатии без выявления причин нарушений. Если при осмотре выявляются признаки моторной нейропатии, рекомендовано направление к неврологу для исследования проводимости. В клинической практике в большинстве случаев диагноз диабетической полинейропатии основывается на выявлении специфической неврологической симптоматики, результатах обследования неврологического статуса. Скрининг диабетической полинейропатии необходимо проводить у всех больных СД типа 1 с неудовлетворительным гликемическим контролем спустя 3 года от дебюта заболевания и среди больных СД типа 2, начиная с момента диагностики диабета [2]. Необходимо иметь в виду, что неврологический осмотр нижних конечностей является важным и неотъемлемым методом диагностики диабетической полинейропатии. Полноценный неврологический осмотр должен включать: осмотр стоп, оценку тактильной, вибрационной, температурной, болевой видов чувствительности и оценку рефлексов. Количественные сенсорные тесты могут использоваться для выявления субклинической и клинической нейропатии, а также для оценки прогрессирования полинейропатии [18]. Электрофизиологические методы исследования не являются рутинным методом диагностики, их применение должно ограничиваться случаями «нетипичного» течения ДПН, дифференциально-диагностическим поиском и случаями быстрого прогрессирования и моторной симптоматикой, не свойственной «типичной» ДПН.

Принципиальные подходы к диагностике ДПН сформулированы в согласительных документах, опубликованных в 2010 и 2011 гг. Данные соглашения находятся в открытом доступе [28, 68].

Критерии диагностики ДПН

- *Возможная ДПН.* Наличие симптомов (ощущение снижения чувствительности, позитивные неврологические симптомы (онемение, колющие, режущие боли, парестезии, жжение) в области пальцев стоп, стопах, голених) или признаков ДСПН (дистальное симметричное снижение чувствительности или явное ослабление/отсутствие сухожильных рефлексов).
- *Вероятная ДПН.* Наличие симптомов и признаков нейропатии (два и более признака).
- *Подтвержденная ДПН.* Наличие симптомов и/или признаков нейропатии (как описано выше) в сочетании с нарушениями при электрофизиологическом исследовании (электронейромиографии, ЭНМГ). В случае нормальных результатов исследования нервной проводимости целесообразно проведение диагностических манипуляций для выявления поражения «тонких» нервных волокон: корневая конфокальная микроскопия, положительные результаты биопсии кожи голених (снижение интраэпидермальной плотности нервных волокон) и и/или изменения при количественном тестировании температурной чувствительности на стопах [68].
- *Субклиническая ДПН.* Симптомы и признаков нейропатии нет, но имеются отклонения при ЭНМГ.

Дефиниции 1, 2 и 3 рекомендовано использовать для установления диагноза в повседневной клинической практике, а дефиниции 3 и 4 — для клинических исследований.

Методы клинического скрининга и оценки ДПН

Исследование тактильной чувствительности проводится с использованием монофиламента 10 г (5.07 Semmes-Weinstein). Безусловно, отсутствие тактильной чувствительности при исследовании с 10-гр. монофиламентом является четким фактором риска развития синдрома диабетической стопы, однако это довольно «грубый» тест для диагностики полинейропатии.

Болевая чувствительность исследуется с помощью неврологической иглы в области проекции дистальной головки первой плюсневой кости и/или на тыльной поверхности 1 пальца. Температурная чувствительность оценивается с помощью термического цилиндра (Tip-term).

Оценка вибрационной чувствительности проводится с помощью градуированного на 8 октав камертона 128 Hz или биотезиометра; последний наиболее показателен. С помощью биотезиометра вибрационная чувствительность определяется в области внутренней лодыжки и считается нарушенной при пороге чувствительности более 12 вольт, а при показателе, превышающем 25 вольт, указывает на тяжелый сенсорный дефицит, ассоциированный с риском развития СДС [17]. Вибрационная чувствительность считается сохраненной при значениях >6 октав. Вибрационная чувствительность снижается при варикозной болезни и отеках любой этиологии, а также у лиц пожилого возраста, что не свидетельствует о полинейропатии. Возрастное снижение вибрационной чувствительности, как правило, небольшое.

Нормальный порог вибрационной чувствительности можно рассчитать на основании формулы: $7,38 - 0,026 \times \text{возраст (годы)}$ [49]. Рефлексы и проприоцептивная чувствительность оцениваются по стандартным методикам.

Электрофизиологические методы оценки состояния периферических нервов давно используются для выявления начальных признаков и прогрессирования ДПН [20]. Многие руководства рекомендуют использовать электрофизиологические методы для оценки ДПН в клинических исследованиях. Это объективные, неинвазивные и достаточно надежные методы диагностики ДПН. Однако «стандартные» тесты, например, максимальная скорость проведения по нерву, отражает лишь поражение толстых миелинизированных волокон и может оставаться нормальной при некоторых патологических изменениях, встречающихся при ДПН. Ключевая роль электрофизиологических методов оценки состоит в дифференциальной диагностике причин нейропатии.

За прошлые годы было издано более 100 статей, обсуждающих связь между скоростью проведения по нерву (СПН) и ДПН. Ниже приведены лишь некоторые ключевые сообщения [16]:

- СПН постепенно уменьшается при ДПН, в среднем на 0,5 м/сек/год [13].
- Снижение СПН является чувствительным, но не специфическим показателем начальной ДПН, и может быть ценным критерием для обнаружения субклинических нарушений [12].
- СПН может являться маркером прогрессирования ДПН, а также являться ценным показателем тяжести ДПН [56].
- Изменения СПН коррелируют со степенью гликемического контроля [71]. Так, в исследовании DCST у пациентов, не имевших ДПН в начале исследования, к концу исследования отмечено снижение СПН в 40,2% случаев в группе традиционной терапии и только у 16,5% — в группе интенсивной терапии [27]. Также было показано, что изменение уровня HbA1c на 1% связано с изменением максимальной скорости проведения импульса по нерву на 1,3 м/сек [11].
- Изменения СПН могут отражать развитие структурной патологии крупнокалиберных миелинизированных аксонов, включая атрофию, демиелинизацию и снижение плотности волокон [12].
- СПН может улучшаться при эффективной терапии [8] или после трансплантации поджелудочной железы и почки [53].

Таким образом, электрофизиологические методы исследования не являются рутинным методом диагностики, их применение должно ограничиваться случаями «атипичного» течения ДПН, дифференциально-диагностическим поиском, случаями быстрого прогрессирования и моторной симптоматикой, не свойственной «типичной» ДПН. Для начальной ДПН типичен аксональный, а в дальнейшем смешанный тип поражения.

Количественные сенсорные тесты (КСТ) могут использоваться для выявления субклинической и клинической нейропатии [6, 32] и «группы риска» развития СДС [47, 76], а также для оценки прогрессирования нейропатии [23, 30]. Кроме того, методы КСТ активно используются в клинических исследованиях по профилактике и лечению диабетической нейропатии. Несмотря на целый ряд положи-

тельных характеристик, КСТ имеют и ряд ограничений, т.к. являются «полуобъективной» мерой оценки, зависящей от внимания пациента, его мотивации и готовности к сотрудничеству, от антропометрических переменных (возраста, пола, массы тела, наличия в анамнезе курения и употребления алкоголя) [42, 43]. Процедурам КСТ посвящены несколько крупных обзоров [35, 74, 77], доказывающих безопасность и эффективность метода. Однако КСТ не должны применяться как единственная методика диагностики диабетической нейропатии [16].

На протяжении многих лет в исследованиях, посвященных периферической нейропатии, используется биопсия икроного нерва [63, 64, 70]. Биопсия является полезной диагностической процедурой для пациентов с неизвестным генезом нейропатии или атипично протекающей диабетической нейропатией. Биопсия – инвазивная процедура, после которой возможны осложнения, а, кроме того, наличие многих неинвазивных методов оценки нейропатии снижает частоту использования данного метода для установления диагноза ДПН.

Иммуногистохимическому количественному анализу кожных нервов отводится все большая роль для морфологической оценки ДПН [44, 60]. Благодаря открытию панаксонального маркера, генного продукта белка 9.5, стала возможной прямая визуализация эпидермальных волокон нерва. Эта техника считается инвазивной, но требует мельчайшей биопсии кожи всего на 3 мм и позволяет проводить прямое исследование мелкокалиберных нервных волокон, состояние которых трудно оценить электрофизиологически [60].

В последнее время большие надежды в объективизации поражения периферической нервной системы при СД возлагаются на конфокальную микроскопию, при помощи которой можно оценить состояние малых волокон в роговице [61].

Практически все эти методы применяются в основном в исследовательских целях.

Динамическое наблюдение пациента с ДПН

Одной из задач диспансерного наблюдения больного с СД является корректная постановка диагноза ДПН. Можно выделить три основных цели диагностики:

1. Выявление ДПН, ассоциированной с высоким риском СДС.
2. Диагностика ДПН с целью оценки тяжести сенсорного дефицита.
3. Оценка динамики состояния чувствительности и тяжести ДПН.

Известно, что с риском СДС ассоциирована только та ДПН, которая характеризуется тяжелым сенсорным дефицитом. Применение монофиламента Semmes-Weinstein 10 г является стандартом диагностики высокого риска развития СДС и рекомендуется для этой цели соответствующими регламентирующими документами [46]. Оценка тяжести сенсорного дефицита наиболее важна, т.к. позволяет решать все указанные задачи. Одним из наиболее удачных подходов к определению тяжести течения ДПН, применяемых в повседневной клинической практике, является шкала NDSm [36] (табл. 1). Данная шкала состоит из 4 тестов,

таблица 1: Шкала NDSm.

	Справа			Слева		
	норма	патология		норма	патология	
Боль (укол иглой)	0	1		0	1	
Вибр. чувствительность	0	1		0	1	
Темп. чувствительность	0	1		0	1	
Ахиллов рефлекс	норма	ослаблен	нет	норма	ослаблен	нет
Балл	0	1	2	0	1	2
ИТОГО:						

баллы суммируются согласно указанным в табл. 4-м значениям. Максимальная сумма баллов – 10.

Диагноз ДПН маловероятен, если сумма баллов по обоим нижним конечностям 2 и менее. Сумма баллов от 3 до 5 соответствует легкой полинейропатии, от 6 до 8 – средней степени сенсорных расстройств. Тяжелая полинейропатия (сенсорный дефицит) устанавливается при сумме баллов 9 или 10. Согласно современным представлениям о прогрессировании ДПН, по мере увеличения тяжести сенсорного дефицита доля обратимых изменений уменьшается, а доля органических, необратимых изменений нарастает. Поэтому эффективность лекарственных препаратов патогенетического действия теоретически должна быть максимальной при легком сенсорном дефиците и минимальна при тяжелой ДПН. Таким образом, планируя долгосрочную программу профилактики прогрессирования ДПН при помощи компенсации СД и дополнительного патогенетического лечения, следует подбирать больных с легким сенсорным дефицитом. Кроме того, показано, что балл NDSm больше или равный 6, является надежным предиктором развития синдрома диабетической стопы [7].

Диспансерное наблюдение за больным с СД подразумевает определенную периодичность оценки неврологического статуса нижних конечностей. Осмотр стоп является обязательным компонентом стандартного осмотра больного СД, однако определение чувствительности можно проводить в зависимости от степени тяжести сенсорного дефицита. Для лиц с отсутствием чувствительности к 10-гр. монофилamentу или тяжелой нейропатией по шкале NDSm контроль чувствительности можно не проводить, т.к. факт тяжелой, необратимой ДПН уже установлен, риск СДС определен как высокий, а сама ДПН необратима. В этих случаях осмотр проводится для оценки наличия факторов риска развития СДС. Во всех остальных случаях оценку чувствительности следует проводить ежегодно. Исключением являются больные, которым проводится патогенетическое лечение. Возможно, в этом случае необходима более частая оценка параметров чувствительности.

Лечение ДПН

Достижение нормогликемии является основным направлением в профилактике ДПН. Так, в ходе исследования DCST было продемонстрировано значительное снижение частоты развития нейропатии (на 64%), частоты выявления нарушений проводимости по нервным волокнам и развития автономной дисфункции (на 44% и 53%) на фоне интенсивной инсулинотерапии и достижения компенсации

углеводного обмена через 5 лет наблюдения [26]. Аналогичные данные получены и при дальнейшем наблюдении за указанной когортой пациентов [21], что свидетельствует о наличии т.н. «метаболической памяти». Последнее определяет необходимость наиболее раннего достижения и поддержания нормогликемии. Более того, существует некий «гликемический порог», превышение которого запускает каскад патологических реакций и ведет к развитию и прогрессированию ДПН. Важна не только степень гипергликемии, но и ее длительность. Поддержание нормогликемии в течение длительного времени у больных с выраженными проявлениями ДПН приводит к задержке прогрессирования повреждения периферических нервов, что чрезвычайно ценно, но не способствует быстрой ликвидации ее проявлений. В связи с этим для повышения качества жизни пациентов требуется дополнительное симптоматическое лечение, особенно при наличии болевого синдрома.

Периферическая нейропатическая боль у больных с СД определяется следующим образом: «боль, возникающая как прямое следствие патологических изменений в периферической соматосенсорной нервной системе у лиц с сахарным диабетом» [72]. Выраженность клинической симптоматики может быть оценена с использованием целого ряда опросников и шкал (ВАШ, шкала Ликерта, TSS, NTSS, NPSI) [24]. Перед началом симптоматической терапии необходимо исключить другие причины болевой нейропатии: онкологические заболевания, уремия, алкогольная нейропатия, постгерпетическая и ВИЧ-ассоциированная нейропатия, нейропатии на фоне химиотерапии. Также необходимо учесть возможные противопоказания и оценить сопутствующую терапию на предмет возможных лекарственных взаимодействий.

Нарушение сна из-за болей, нарушение качества жизни и значительная интенсивность боли (более 40 мм по визуально-аналоговой шкале боли – ВАШ) должны рассматриваться как основные показания для назначения терапии. В качестве средств симптоматической терапии с доказанной эффективностью (уровень рекомендаций А) могут быть назначены трициклические антидепрессанты, габапентин, прегабалин и дулоксетин (рис. 1) [68, 54]. Моноте-

рапию указанными препаратами следует рассматривать как терапию первой линии, а при недостаточной эффективности возможно назначение их комбинаций или сочетание с препаратами второй линии (трамадол, пластырь с лидокаином и др.) [14, 68, 69].

Выбор стартового препарата определяется безопасностью его назначения, наличием коморбидных состояний и особенностями пациента.

Цель 100%-ного обезболивания является идеальной, однако только половине пациентов удастся достичь снижения выраженности боли более чем на 50% от исходных значений по ВАШ. Снижение выраженности боли менее чем на 30% свидетельствует о неэффективности терапии, снижение выраженности боли на 30–50% рядом авторов рассматривается как достижение эффекта, часть же экспертов считают это частичным эффектом и показанием для комбинированной терапии. В табл. 2 представлены схемы титрации основных препаратов для симптоматического лечения болевой ДПН.

Фармакотерапия болевой ДПН во многих странах практически полностью представлена средствами симптоматической терапии, которые способны устранить клиническую симптоматику, но не оказывают воздействия на патогенез и течение ДПН [68].

Альфа-липоевая кислота (АЛК) (при в/в назначении) является единственным средством патогенетической терапии с подтвержденной эффективностью в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях и в метаанализе (уровень рекомендаций А) [68]. Терапия АЛК способствует не только регрессу клинической симптоматики, но и улучшает объективные показатели функции периферической нервной системы [10, 62, 78, 80, 81, 83]. При пероральной терапии ДПН используются различные схемы и режимы назначения АЛК. В большинстве случаев пероральная суточная доза АЛК составляет 600–1800 мг.

таблица 2: Эффективные дозы и титрационные схемы для препаратов симптоматической терапии ДПН.

Препараты	Типичные эффективные дозировки	Схемы титрации	Время наступления эффекта
Амитриптилин	100–150 мг/сут (150 мг на ночь или 75 мг дважды в день)	День 1: 12,5 мг/сут Дни 2–7: 25 мг/сут Нед. 2: 50 мг/сут Нед. 3: 75 мг/сут Нед. 4: 100 мг/сут Нед. 5–8: 150 мг/сут	6–8 недель
Дулоксетин	60–120 мг/сут (60 мг 1–2 р/сут)	Нед. 1: 30 мг/сут Нед. 2–3: 60 мг/сут Нед. 4: 120 мг/сут	4 недели
Габапентин	1800–2400 (при необходимости до 3600) мг/сут	День 1: 300 мг на ночь День 2: 300 мг 2 р/сут День 3: 300 мг 3 р/сут Нед. 2: 600 мг 3 р/сут Нед. 3: 900 мг 3 р/сут	4 недели
Прегабалин	300–600 мг/сут	Нед. 1: 150 мг/сут Нед. 2: 300 мг/сут Нед. 3: 600 мг/сут	4–6 недель



рис. 1: Алгоритм лечения болевой диабетической полинейропатии. ТЦА – трициклические антидепрессанты; СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

Клиническая эффективность препаратов α-липоевой кислоты зависит не только от исходного уровня HbA1c, но и от степени сенсорного дефицита, длительности СД и соблюдения правил применения лекарственного препарата [1, 4]. Наиболее эффективен прием АЛК у пациентов без выраженного сенсорного дефицита, без тяжелой полинейропатии, с умеренным стажем СД и уровнем HbA1c менее 8%. Следует отметить, что если АЛК применяется с целью предотвращения прогрессирования сенсорного дефицита (патогенетическая терапия), то длительность лечения должна быть значительной. В частности, в исследовании NATHAN, в котором было показано влияние АЛК на прогрессирование сенсорного дефицита, длительность приема препарата составила 4 года [83].

Ряд препаратов (пентоксифиллин) и методов физиотерапевтического лечения (лазеротерапия, магнитотерапия), широко применяющихся в повседневной практике, имеют сомнительную эффективность [19].

Многие средства симптоматической терапии имеют целый ряд противопоказаний и ограничений к применению. Так, амитриптилин потенциально кардиотоксичен и не рекомендован в старшей возрастной группе (более 65 лет) из-за увеличения риска сердечно-сосудистых событий [22]. Дулоксетин с осторожностью назначается пациентам с заболеваниями печени, прегабалин и габапентин могут способствовать задержке жидкости. АЛК характеризуется хорошим профилем безопасности и при необходимости может комбинироваться с любым средством симптоматической терапии.

Первичный выбор препарата основывается на особенностях пациента, степени компенсации СД, выраженности болевой симптоматики, наличии значимой сопутствующей патологии, стоимости и доступности препаратов. Следует отметить, что эффект плацебо относительно снижения боли может варьировать от 0 до 50%.

Важно осознавать цели терапии и пути их реализации. Профилактика и терапевтическая стратегия должны быть индивидуализированы, носить дифференцированный характер, учитывать экономические аспекты, клинические и психосоциальные особенности пациента.

Реальность такова, что лишь немногие пациенты достигнут 100% облегчения боли, в то время как многим больным требуется комбинация препаратов. Подобно другим больным, испытывающим хроническую боль, пациентам с болевой ДПН может потребоваться помощь психотерапевта, физиотерапия и другие дополнительные методы.

Компенсация СД является не только основой снижения риска развития и прогрессии ДПН, но и предиктором эффективности патогенетической и симптоматической терапии.

Заключение

В связи с тем, что данная публикация предназначена в первую очередь для практических целей, авторы считают целесообразным высказать некоторые соображения по вопросу выбора способа лечения ДПН.

Практически во всех международных экспертных соглашениях по ДПН и ее лечению, а также в работах, посвящен-

ных патогенезу этого осложнения СД, указывается на недостаточную изученность ДПН и её гетерогенность.

Многофакторный патогенез ДПН, отдельные сегменты которого находятся в сложных взаимосвязях, нередко противоположным образом взаимодействующих или дублирующих друг друга, не позволяет исследователям выделить какую-либо группу больных с одинаковым ключевым механизмом развития патологии. С одной стороны, данная проблема приводит к отсутствию на настоящий момент той молекулы, которая бы надежно блокировала развитие ДПН. С другой стороны, сложность доклинической диагностики ДПН и проблемы с отбором гомогенных групп больных с СД и ДПН приводят к снижению доказательной ценности РКИ по патогенетической терапии ДПН [34]. Возможно, этим обусловлено отсутствие однозначного мнения о месте и роли патогенетической терапии в лечении и профилактике ДПН.

Авторы обзоров, посвященных теориям развития ДПН, сходятся во мнении относительно динамики развития нейропатического процесса во времени [58]. Согласно этим устоявшимся представлениям в начале СД отмечается преимущественно нейрональная дисфункция, которая при достижении стойкой компенсации углеводного обмена практически полностью обратима. По мере увеличения стажа СД влияние гипергликемии становится более значительным, и функциональные расстройства становятся менее обратимыми или совсем необратимыми. В дальнейшем доля органических необратимых изменений в периферическом нерве нарастает, и пациент проходит точку «невозврата», за которой патогенетическое лечение не имеет смысла. Основываясь на этих представлениях, можно попытаться дифференцированно подойти к лечению ДПН.

Можно предположить, что в самом начале развития ДПН преобладают обратимые периферические механизмы. Это относится как к сенсорному дефициту, так и к болевой симптоматике. Поэтому на этих этапах назначение АЛК представляется более оправданным, чем симптоматических препаратов. Напротив, если у больного тяжелый и среднетяжелый сенсорный дефицит, то применять препараты патогенетического действия бессмысленно, т.к. больной прошел точку невозврата. Если при этом есть болевая симптоматика, то следует в первую очередь назначать симптоматические препараты, т.к. у такого пациента в силу деафферентации большее значение могут иметь центральные механизмы. Так как симптоматические средства не способны предотвращать ДПН или тормозить ее развитие, то длительность их назначения определяется только эффектом собственно препарата плюс 2–3 месяца после достижения эффекта.

На практике часто приходится сталкиваться с ситуацией, когда «положительные» нейропатические ощущения, в т.ч. и боль, имеются у больного с умеренным и легким сенсорным дефицитом. В данной ситуации цель лечения представляется двоякой: лечение симптомов и восстановление функции периферических нервов. На первый взгляд, этим задачам удовлетворяет АЛК.

Известно, что влияние АЛК на симптомы является основой оценки ее эффективности при ДПН. Причем именно этот эффект ставится во главу угла всеми экспертами в области ДПН, в то время как влияние препарата на сенсорный дефицит представляется менее убедительным. Так как

работ, объясняющих механизм влияния АЛК на симптомы нейропатической боли, нет, можно предположить, что препарат, улучшая посредством уже изученных эффектов функцию периферического нерва, воздействует на периферические механизмы развития нейропатических симптомов и, в частности, боли. Ремиелинизация, улучшение функции рецепторов, и, в итоге, улучшение нейрональной проводимости — возможно, и есть процессы, лежащие в основе влияния АЛК на симптомы. Не следует также забывать и о роли периферической нейрональной дисфункции в активации центральных механизмов формирования нейропатической боли. В этом аспекте улучшение периферической функции теоретически может сопровождаться уменьшением степени деафферентационной гиперчувствительности и опосредованным подавлением активности центральных механизмов нейропатической

боли. Причем чем больше степень поражения периферического нерва (необратимые изменения), тем меньше ожидаемый эффект препарата. Несомненно, степень воздействия АЛК на симптомы боли несравнима с эффектом симптоматических препаратов, если ориентироваться на показатель NNT: для АЛК он составляет 4,2–6,3, а для антиконвульсантов и антидепрессантов колеблется около 2,1–4 [82]. Следует отметить, что такое сравнение не вполне корректно, т.к. прямых сравнительных исследований этих препаратов не проводилось. Тем не менее применение АЛК у лиц с легкой полинейропатией и наличием симптомов представляется вполне логичным. Подобный выбор тактики лечения ДПН позволяет в определенной степени урегулировать имеющиеся в настоящее время в литературе противоречия между назначением препаратов симптоматического и патогенетического действия.

Список литературы

1. Бреговский В.Б., Посохина О.В., Карпова И.А. Прединдикторы эффективности лечения диабетической полинейропатии нижних конечностей альфа-липоевой кислотой. Терапевт. архив. 2005; 10: 15–19.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Издание 6-е, 2013.
3. Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Шестакова М.В. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным. М., 2008.
4. Храмин В.Н., Демидова И.Ю., Игнатова О.Ю. Оценка эффективности различных режимов пероральной терапии альфа-липоевой кислотой болевой формы диабетической периферической полинейропатии. Сахарный диабет № 2. 2010: 3–7.
5. Хуторная О.Е., Бреговский В.Б., Демидова И.А., Карпова И.А. Частота выявления диабетической полинейропатии нижних конечностей у больных сахарным диабетом в Санкт-Петербурге. Ученые записки СПбГМУ имени И.П. Павлова. 2013; XX (2): 59–61.
6. Abad F., Diaz-Gomez N.M., Rodriguez I. et al. Subclinical pain and thermal sensory dysfunction in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Diabet Med. , 2002; 19: 827–831.
7. Abbott C., Carrington A., Ashe H. et al. North-West Diabetes Foot Care Study. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community based patient cohort. Diabet. Med. 2002; 19: 377–384.
8. Airey M., Bennett C., Nicolucci A., Williams R. Aldose reductase inhibitors for the prevention and treatment of diabetic peripheral neuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2:CD002182, 2000.
9. American Diabetes Association and American Academy of Neurology. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy (Consensus Statement). Diabetes Care 1988; 11: 592–597.
10. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The Sensory Symptoms of Diabetic Polyneuropathy Are Improved With α -Lipoic Acid (The SYDNEY Trial). Diabetes Care 2003; 26:770–776.
11. Amthor K.F., Dahl-Jorgensen K., Berg T.J. et al. The effect of 8 years of strict glycaemia control on peripheral nerve function in IDDM patients: the Oslo Study. Diabetologia 1994; 37: 579–784.
12. Arezzo J.C., Zotova E. Electrophysiologic measures of diabetic neuropathy: mechanism and meaning. International Rev Neurobiol. 2002; 50: 229–255.
13. Arezzo J.C. The use of electrophysiology for the assessment of diabetic neuropathy. Neurosci Res Comm. 1997; 21: 13–22.
14. Attal N., Cruccu G., Haanpaa M. et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol 2006; 13: 1153–1169.
15. Boulton A.J., Gries F.A., Jervell J.A. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. Diabet Med. 1998; 15: 508–514.
16. Boulton A.J., Malik R.A., Arezzo J.C., Sosenko J.M. Diabetic somatic neuropathies. Diabetes Care 2004; 27: 1458–1486.
17. Boulton A.J., Kubrusly D.B., Bowker J.H. et al. Impaired vibratory perception and diabetic foot ulceration. Diabet Med. 1986; 3: 335–337.
18. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. DiabetesCare 2005; 28: 956–962.
19. Bril V., England J., Franklin G.M. et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology 2011; 76: 1.
20. Bril V. Electrophysiologic testing. In Textbook of Diabetic Neuropathy. Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, Eds. Stuttgart, Thieme, 2003: 177–184.
21. Catherine L. Martin et al. Neuropathy Among the Diabetes Control and Complications Trial Cohort 8 Years After Trial Completion. Diab. Care 2006; 29 (2): 340–344.
22. Cohen H.W., Gibson G., Alderman M. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. American Journal of Medicine 2000; 108: 2–8(7).
23. Coppini D.V., Wellmer A., Weng C. et al. The natural history of diabetic peripheral neuropathy determined by a 12 year prospective study using vibration perception thresholds. J Clin Neurosci 2001; 8: 520–524.
24. Cruccu G., Anand P., Attal N. et al. TS.EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. Eur J Neurol 2004; Mar;11: 153–162.
25. Davies M., Brophy S., Williams R., Taylor A. The Prevalence, Sever-

- ity, and Impact of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes Diabetes Care 2006; 29: 1518–1522.
26. DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993; 329: 977–986.
27. DCCT Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. Ann Int Med 1995; 122: 561–568.
28. Dyck P.J., Albers J., Andersen H. et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. Diabetes Metab Res Rev. — 2011; 27: 620–628.
29. Dyck P.J., Davies J.L., Clark V.M. et al. Modeling chronic glycemic exposure variables as correlates and predictors of microvascular complications of diabetes. Diabetes Care 2006; 29: 2282–2288.
30. Dyck P.J., Davies J.L., Litchy W.J. et al. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. Neurology 1997; 49: 229–239.
31. Dyck P.J., Davies J.L., Wilson D.M. et al. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. Diabetes Care 1999; 22: 1479–1486.
32. Dyck P.J., Karnes J.L., O'Brien P.C. et al. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. Neurol 1992; 42: 1164–1170.
33. Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. Neurology 1993; 43: 817–824.
34. Dyck P.J., Norell J., Tritschler H. et al. Challenges in design of multicenter trials. End points assessed longitudinally for change and monotonicity. Diabetes Care 2007; 30: 2619–2625.
35. Dyck P.J., O'Brien P.C. Quantitative sensation testing in epidemiological and therapeutic studies of peripheral neuropathy. Muscle Nerve 1999; 22: 659–662.
36. Dyck P.J. Severity and staging of diabetic polyneuropathy. In Textbook of Diabetic Neuropathy. Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, Eds. Stuttgart, Thieme, 2003; 170–175.
37. Ellenberg M. Diabetic neuropathic cachexia. Diabetes. 1974; 23: 418–421.
38. England JD, Gronseth GS, Franklin G et al. American Academy of Neurology, American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology 2005; 64: 199–207.
39. Fedele D., Comi G., Coscelli C. et al. A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. Diabetes Care, 20 (5): 836–843.
40. Franklin G.M., Kahn L.B., Baxter J. et al. Sensory neuropathy in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Am J Epidemiol 1990; 131: 633–643.
41. Franklin G.M., Shetterly S.M., Cohen J.A. et al. Risk factors for distal symmetric neuropathy in NIDDM. Diabetes Care 1994; 17: 1172–1177.
42. Gelber D.A., Pfeifer M.A., Broadstone V.L. Components of variance for vibratory and thermal thresholds testing in normal and diabetic subjects. J Diabetes Complications 1995; 9: 170–176.
43. Gerr F., Letz R. Covariates of human peripheral function: vibrotactile and thermal thresholds. II. Neurotoxicol Teratol 1994; 16: 105–112.
44. Hirai A., Yasuda H., Joko M. et al. Evaluation of diabetic neuropathy through the quantitation of cutaneous nerves. J Neurolog Sci 2000; 172: 55–62.
45. International Concensus on the Diabetic Foot. DFSG. 1999.
46. International Consensus on the Diabetic Foot & Practical Guidelines on the Management and Prevention of the Diabetic Foot. IWGDF. 2007.
47. Kastenbauer T., Sauseng S., Sokol G. et al. A prospective study of predictors for foot ulceration in type 2 diabetes. J AmPodiatr Med Assoc 2001; 91: 343–350.
48. Manes Ch., Papazoglou N. et al. Prevalence of Diabetic Neuropathy and Foot Ulceration: Identification of Potential Risk Factors—A Population-Based Study. Wounds Volume 2002; 14: 11–15.
49. Martina I., van Koningsveld R., Schmitz P. et al. Measuring vibration threshold with a graduated tuning fork in normal aging and in patients with polyneuropathy J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1998; 65: 743–747.
50. Maser R.E., Steenkiste A.R., Dorman J.S. et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy: report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Diabetes 1989; 38: 1456–1461.
51. Melton L.J., Dyck P.J. Clinical features of the diabetic neuropathies epidemiology. In: Dyck P. J., Thomas P. K., Asbury A. K., et al, eds. Diabetic neuropathy. Philadelphia: WB Saunders 1987; 27–35.
52. Melton L.J., Dyck P.J. Epidemiology. In Diabetic Neuropathy. 2nd ed. Dyck PJ, Thomas PK, Eds. Philadelphia, W.B. Saunders, 1999; 239–278.
53. Muller-Felber W., Landgraf R., Scheuer R. et al. Diabetic neuropathy 3 years after successful pancreas and kidney transplantation. Diabetes 1993; 42: 1482–1486.
54. NICE clinical guideline. Neuropathic pain — pharmacological Management. Issued: November 2013. NICE clinical guideline 173. guidance.nice.org.uk/cg173
55. Oyibo S., Prasad Y., Jackson N. et al. The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. Diabet Med. 2002; 19: 870–873.
56. Padua L., Saponara C., Ghirlanda R. et al. Lower limb nerve impairment in diabetic patients: multiperspective assessment. Eur J Neurol 2002; 9: 69–73.
57. Partanen J., Niskanen L., Lehtinen J., Mervaala E. et al. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin dependent diabetes. New Engl J Med 1995; 333: 39–84.
58. Pfeifer M., Schumer M. Clinical trials of diabetic neuropathy: past, present, and future Diabetes 1995; 44: 1355–1361.
59. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. DiabetesCare. 1978; 1: 168–188.
60. Polydefkis M., Hauer P., Griffin J.W., McArthur J.C. Skin biopsy as a tool to assess distal small fiber innervation in diabetic neuropathy. Diabet Technol Ther 2001; 3: 23–28.
61. Quattrini C., Tavakoli M., Jeziorska M. et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. Diabetes 2007; 56: 2148–2154.
62. Ruhnu K.J., Meissner H.P., Finn J.R. et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. Diabet Med 1999; 16: 1040–1043.
63. Sima A.A.F., Brown M.B., Prashar A. et al. The reproducibility and sensitivity of sural nerve morphometry in the assessment of diabetic peripheral neuropathy. Diabetologia 1992; 35: 560–569.
64. Sima A.A.F. Diabetic neuropathy: the utility of nerve biopsy. Electroencephalog Clin Neurophysiol Suppl 1999; 50: 525–533.
65. Sorensen L., Molyneaux L., Yue D.K. Insensate versus painful dia-

betic neuropathy: the effects of height, gender, ethnicity and glycaemic control. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 57: 45–51.

66. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, Witte DR, Fuller JH, EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005;352:341–350

67. Tesfaye S, Stevens L.K., Stephenson J.M. et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996; 39: 1377–1384.

68. Tesfaye S. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285–2293.

69. Tesfaye S. et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 629–638.

70. Thomas P.K. Nerve biopsy. *Diabet Med* 1997; 16: 351–352.

71. Tkac I., Bril V. Glycemic control is related to the electrophysiologic severity of diabetic peripheral sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 1998; 21: 1749–1752.

72. Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N. Cruccu G. et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630–1635.

73. UKPDS: Intensive blood glucose with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837–853.

74. Vinik A.I., Suwanwalaikorn S., Stansberry K.B. et al. Quantitative measurement of cutaneous perception in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve*. 1995; 18: 574–584.

75. Young M.J., Boulton A.J.M., MacLeod A.F. et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36: 150–154.

76. Young M.J., Breddy J.L., Veves A., Boulton A.J.M. The prediction of diabetic foot ulceration using vibration perception thresholds: a prospective study. *Diabetes Care* 1994; 17: 557–560.

77. Zaslansky R., Tarnitsky D. Clinical applications of quantitative sensory testing (QST). *J Neurol Sci* 1998; 153: 215–238.

78. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral Treatment With α -Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy (The SYDNEY 2 trial) *Diabetes Care* 2006; 29: 2365–2370.

79. Ziegler D., Gries F.A., Spuler M., Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy: DiaCAN Multicenter Study Group. *Diabet Med* 10 1993; (Suppl. 2): 82S–86S.

80. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant α -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995; 38: 1425–1433.

81. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*. *Diabetes Care* 1999; 22: 1296–1301.

82. Ziegler D. Painful Diabetic Neuropathy. Advantage of novel drugs over old drugs? *Diabetes Care*, 32, SUPP. 2, Nov. 2009: S414–419.

83. Ziegler D., Low P., Litchy W. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 2054–2060.

Distal diabetic neuropathy: review of evidence-based recommendations

V.B. Beregovsky, V.N. Khramilin, I.Yu. Demidova, I.A. Strokov, I.V. Guryeva

*Federal Medical Research Center (St. Petersburg);
Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow);
Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow);
Federal Medical-Social Expertise Agency;*

Keywords: *diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, neuropathic pain.*

Distal diabetic neuropathy is the leading neurological complication of type 2 diabetes. Diabetic neuropathy is heterogeneous in its clinical entity and the pattern of peripheral neural system damage. In most cases the diagnosis is based on the typical neurological symptoms, the results of neurological examination and neurophysiological testing, where available. Medical treatment of pain in distal diabetic neuropathy includes symptomatic and

pathogenetic medications. Effective control of diabetes is crucial for reduction of risk of neuropathy progression and is a predictive factor of effective symptomatic and pathogenetic treatment. The primary choice of medication is based on patient's characteristics, diabetes control, pain severity, concomitant diseases and commercial availability of medications.

Контактный адрес: Храмилин Владимир Николаевич — канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии и диабетологии ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1. Тел.: +7 903-719-38-56; e-mail: Vnkh2009@yandex.ru;

В.Б. Бреговский — вед. науч. сотрудник НИЛ «Диабетическая стопа»;

И.Ю. Демидова — зав. каф. эндокринологии и диабетологии ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;

И.А. Строков — доц. каф. эндокринологии и диабетологии ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;

И.В. Гурьева — проф. каф. эндокринологии и диабетологии РМАПО.

Кафедра неврологии и нейрохирургии Института последипломного образования Башкирского государственного медицинского университета: современность и перспективы

Л.Б. Новикова, А.П. Акопян



Коллектив кафедры

Курс неврологии и нейрохирургии Института последипломного образования Башкирского государственного медицинского университета (ИПО БГМУ) организован в 2001 г., а в 2002-м был преобразован в кафедру неврологии и нейрохирургии. Заведующей кафедрой, ее создателем и организатором основных направлений деятельности является Новикова Лилия Бареевна – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ и РБ, главный невролог Республики Башкортостан и г. Уфы, член Правления Всероссийского общества неврологов, член Проблемной комиссии по неврологии Минздрава РФ, член Президиума Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ), автор свыше 335 научных работ, в т.ч. 7 монографий; 6 патентов на изобретения, член редколлегии 4-х ВАК-рецензируемых журналов и русской версии американского журнала „Stroke“ («Инсульт»). В 2012 г. в издательстве ГЭОТАР (Москва) была издана монография «Церебральный инсульт: нейровизуализация в диагностике и оценке эффективности различных методов лечения»,

авторами которой являются проф. Л.Б. Новикова, д.м.н. Э.И. Сайфуллина, акад. РАН А.А. Скоромец.

На кафедре работают высококвалифицированные специалисты: профессор, три доцента, шесть ассистентов. Все сотрудники кафедры имеют ученые степени, а большинство из них имеют почетные звания: заслуженный врач РФ и РБ – проф. Л.Б. Новикова, заслуженный врач РБ – доц. Л.Г. Цыпина, заслуженный врач РБ – асс., к.м.н. Р.Г. Гуфранова, отличник здравоохранения РБ – асс., к.м.н. А.П. Акопян, заслуженный врач РБ, лучший нейрохирург 2010 г. Уфы и РБ – асс., к.м.н. М.С. Мустафин.

Кафедра ведет активную лечебно-консультативную, учебно-методическую и научную работу. Учебная деятельность проводится в соответствии с Государственным образовательным стандартом, унифицированными программами последипломного обучения врачей по неврологии, нейрохирургии, детской невропатологии, а также в соответствии с типовым учебным планом – рабочими програм-



Проф. Л.Б. Новикова

мами и образовательно-профессиональной программой первичной специализации (интернатура) и ординатуры по специальностям «неврология» и «нейрохирургия». Кафедра имеет хорошо оснащенную материально-техническую базу, компьютерную, видеотелевизионную и проекционную технику, обширную видеотеку учебных фильмов, методические пособия и рекомендации для врачей, в т.ч. с грифом УМО, что позволяет проводить обучение на самом современном уровне.

Подготовлены по всем темам мультимедийные лекции, компьютерные варианты тестовых заданий, ситуационные задачи. Обучение проводится для курсантов — неврологов, нейрохирургов, аспирантов, ординаторов, интернов, а также врачей скорой помощи и терапевтов.

На кафедре проводится обучение по следующим циклам: неврология, вегетативная патология и сосудистые заболевания нервной системы, диагностика и лечение заболеваний нервной системы, актуальные вопросы неврологии, актуальные вопросы детской неврологии и эпилептологии, функциональная диагностика в неврологии, ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний головного мозга, нейрохирургия. В рамках программы модернизации проведено обучение неврологов, нейрохирургов по циклу «Актуальные вопросы сосудистой патологии мозга и нейротравматизма». С целью повышения неврологической грамотности проводятся ежегодные циклы усовершенствования, а также мастер-классы для врачей скорой помощи и терапевтов «Новые технологии диагностики, лечения и профилактики инсульта», «Сосудистые заболевания в общеврачебной практике».

С учетом мультидисциплинарной проблемы боли и учебного модуля по этой проблеме (2014 г.) проводятся отдельные циклы для врачей терапевтического и хирургического профилей «Болевые синдромы в общеврачебной практике».

Успешно проводятся совместные циклы усовершенствования врачей с кафедрами центральных вузов по нейрохирургии, детской неврологии, образовательные школы, семинары, мастер-классы по актуальным проблемам неврологии. Первая Школа в Российской Федерации по ангионеврологии была проведена НЦН РАМН в 2008 г. в Уфе при участии члена-корреспондента РАМН, проф. М.А. Пирадова, проф. М.М. Танашян, проф. А.В. Фонакина, д.м.н. Л.А. Гераскиной. В дальнейшем она стала тради-

ционной. В июле 2010 г. также впервые в Российской Федерации был проведен «Региональный образовательный курс Европейской Федерации Неврологических Обществ».

На кафедре идет систематическое обучение аспирантов, ординаторов, врачей-интернов. Интерны и ординаторы кафедры принимают активное участие в российских научных конференциях студентов и молодых ученых, занимая призовые места.

В целях непрерывного продолженного профессионального образования регулярно проводятся научно-практические конференции с участием ведущих ученых России и зарубежных стран. По итогам учебно-методической работы в 2014 г. кафедра неврологии и нейрохирургии ИПО заняла первое место в БГМУ и была награждена Кубком, а заведующая кафедрой, проф. Л.Б. Новикова признана Лучшим заведующим кафедрой. Завуч кафедры, ассистент, к.м.н. А.П. Акопян признана Лучшим завучем ИПО БГМУ.

Клиническими базами кафедры являются: ГБУЗ РБ БСМП (Головной сосудистый центр РБ, главный врач — д.м.н. И.М. Карамова), включающий нейрососудистое (60 коек), нейрореанимационное, нейрохирургическое (60 коек) и неврологическое отделения (65 коек), Республиканский детский центр психоневрологии и эпилептологии при РДКБ (главный врач — Р.З. Ахметшин), Диагностический центр РКБ им. Куватова (главный врач — Р.Я. Нагаев), МБУЗ ГКБ № 5 (главный врач — Е.В. Нелюбин), где расположен Городской центр восстановительной медицины и реабилитации для больных, перенесших инсульт, оснащенный современной высокотехнологичной аппаратурой (роботизированный комплекс ЛОКОМАТ, вертикализатор, Мотомед и др.).

Проф. Новикова является научным руководителем Регионального сосудистого центра и Центра восстановительной медицины и реабилитации для больных, перенесших инсульт, работающих на базе ГБУЗ РБ БСМП и МБУЗ ГКБ № 5 г. Уфы. За высокие показатели лечебной работы заведующий Центром восстановительной медицины и реабилитации Р.А. Шахматов в 2013 г. был признан Лучшим врачом-неврологом России, а в 2014 г. этого высокого звания была удостоена ассистент кафедры, к.м.н., руководитель Регионального сосудистого центра Э.М. Колчина.

Первичное сосудистое отделение (ПСО) на базе ГКБ № 18 г. Уфы, входящее в структуру нашего Головного сосудистого центра — ГБУЗ РБ Больницы скорой медицинской помощи, заняло 3-е место среди всех ПСО России.

За значительный вклад в развитие учения о сосудистой патологии мозга, а также разработку новых методов диагностики, лечения и профилактики сосудистых заболеваний мозга проф. Л.Б. Новикова в декабре 2013 г. стала лауреатом премии имени проф. П.Я. Гапонюка, учрежденной ФГБУ «НЦН» РАМН и ЗАО «Фирн М».

Сотрудниками кафедры совместно с врачами ЛПУ внедрены новые методы диагностики и лечения, включая высокотехнологичные методы нейровизуализации, микрохирургии и нейроэндоскопии. Проводится широкий спектр диагностических и лечебных мероприятий с применением высокотехнологичных методов нейровизуализации (КТ, МРТ, МР-ангиография, КТ-ангиография), ЭНМГ, ЭЭГ,



Премия имени проф. П. Я. Галонюка

ВП, ультразвуковое исследование сосудов головного мозга. В лечении прогрессирующих и нейродегенеративных заболеваний применяется плазмаферез, ГБО, УФО крови, озонотерапия. В лечении рассеянного склероза используются альтернативные методы лечения, защищенные патентом. В отделении внедрены современные высокотехнологичные методы лечения заболеваний нервной системы, в т.ч. инсульта: селективный и системный тромболизис, тромбэкстракция, эмболодетекция, стентирование мозговых сосудов. В нейрохирургическом отделении впервые в РБ начали проводить операции на аневризмах головного мозга и артерио-венозных мальформациях, внедрены малоинвазивные технологии для оперативного лечения внутримозговых гематом; при вертеброгенной патологии проводятся операции с использованием современных металлоконструкций.

Многогранна научная деятельность кафедры. Научные исследования легли в основу докторских и кандидатских диссертаций ее сотрудников по актуальным проблемам неврологии и нейрохирургии: изменениям нервной системы при геморрагической лихорадке с почечным синдромом, цереброваскулярной патологии, нейровизуализации, наследственным заболеваниям обмена веществ, демиелинизирующим заболеваниям, синингомиелии, сосудистой эпилепсии, позвоночно-спинальным травмам, вертебро-неврологии.

Под руководством проф. Л.Б. Новиковой защищены одна докторская и 18 кандидатских диссертаций. В настоящее



Региональный образовательный курс EFNS в Уфе

время ведется научное руководство над тремя докторскими диссертациями, аспирантами выполняются диссертационные работы.

Сотрудники кафедры являются членами аттестационной комиссии при МЗ РБ, экспертами ФОМС, проф. Л.Б. Новикова — эксперт по неврологии Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития ПФО. Кафедра имеет широкие научные связи с ведущими кафедрами медицинских вузов РФ и СНГ, Научным центром неврологии. Сотрудники кафедры являются организаторами и активными участниками Всероссийских съездов, конференций, симпозиумов, международных и европейских конгрессов.

Проф. Л.Б. Новикова является председателем сертификационной комиссии по специальностям «Неврология», «Нейрохирургия» и «Медицинская генетика», сопредседателем аттестационной комиссии МЗ РБ по специальности «Неврология».

В декабре 2011 г. кафедра неврологии и нейрохирургии ИПО БГМУ отметила свой 10-летний юбилей. Все это время кафедра работает под девизом: «Что бы ты ни делал, делай разумно и не упускай из виду цели».

Коллектив кафедры полон сил для дальнейшей оптимизации последилового образования врачей и внедрения инновационных технологий в обучение и практическое здравоохранение.

Контактный адрес: Новикова Лилия Бареевна — докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии ИПО Башкирского государственного медицинского университета. 450087, г. Уфа, ул. Достоевского, д. 132. Тел./факс: +7 (3472) 55-10-38. E-mail: novicova@inbox.ru.

Итоги конференции «Фундаментальные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность, нейродегенерация»

Ф.В. Фокин

Известно, что ООН назвала первую декаду XXI века десятилетием исследования мозга. Однако и по окончании этого периода изучение работы мозга только интенсифицировалось. Поэтому состоявшаяся 18–19 декабря 2014 г. в Научном центре неврологии очередная конференция «Фундаментальные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность, нейродегенерация» привлекла большое внимание специалистов.

Традиция подобных конференций возникла еще в Институте мозга и, перенесенная на почву Центра неврологии, она обогатилась клиническими работами, а в 2014 г. — и новым разделом по нейродегенерации. Конференция открылась большим докладом о современном состоянии исследований по нейродегенерации, сделанным заместителем директора Центра неврологии, проф. С.Н. Иллариошкиным. Доклад, в котором были обобщены новейшие результаты в этой области, выслушан с большим вниманием. Особенно слушателей заинтересовал раздел, посвященный прионной гипотезе нейродегенеративных заболеваний.

Второй доклад И.Н. Боголеповой с соавт. был связан с половым диморфизмом лимбико-амигдаллярной системы. Следует отметить, что выступления И.Н. Боголеповой традиционно пользуются большим вниманием, поскольку в ее научных докладах органично сочетается доступность и глубина содержания. И на этот раз доклад вызвал большой интерес и активную дискуссию с многочисленными вопросами и комментариями. Два других доклада — В.Ф. Фокина с соавт. и Л.Г. Хаспекова с соавт., посвященные проблемам асимметрии и клеточным моделям нейродегенерации, — также вызвали интерес и широкое обсуждение.

Кроме пленарного, состоялось еще три секционных заседания. В 2014 г. на секционном заседании «Функциональная асимметрия» было сделано в общей сложности 17 докладов. Характерной чертой этой секции было большое количество научных сообщений, в которых в той или иной степени затрагивались проблемы не только корковой асимметрии, но и асимметрии вегетативной нервной системы (Е.И. Николаева с соавт., И.В. Бородулина с соавт., П.Г. Шварц с соавт.). Как всегда, большой интерес вызвали доклады, посвященные прикладным аспектам функциональной асимметрии (Е.М. Бердичевская, Т.В. Крайнова,



Выступление проф. С.Н. Иллариошкина на открытии конференции.

А.П. Чуприков и др.). Привлекли внимание работы, выполненные в экспериментах на животных, а также клинические работы. На мой взгляд, хотелось бы видеть больше теоретических работ в этой области исследований, которая изобилует большим количеством интересных данных, однако для обобщения использует теоретические модели полувековой или даже вековой давности. Исключением, может быть, было сообщение Л.А. Жаворонковой с соавт. о пусковых механизмах регуляции межполушарной асимметрии.

На секции «Нейропластичность» было сделано 10 докладов, посвященных разным аспектам этой проблемы. Мне запомнилось сообщение Е.В. Шаровой с соавт. о возможностях фМРТ для изучения нейропластичности, а также прекрасно проиллюстрированный доклад Д.Э. Коржевского с соавт. о нуклеарном железе в клетках Пуркинье мозжечка, а также доклад Л.Н. Гринкевич об эпигенетических механизмах долговременной памяти.

Доклады, сделанные на этом секционном заседании, отличались сильным и ровным составом исследователей. Создалось впечатление, что, как всегда, не хватает времени, отведенного на доклады, чтобы выслушать в полном объеме сообщения, посвященные вопросам нейропластичности.

Закрывала конференцию секция нейродегенерации. Здесь также было сделано 9 докладов, с моей точки зрения, достаточно сильных по собранным фактам и идеям. Это, прежде всего, сообщение Н.Ю. Абрамчевой с соавт.

«Нейродегенерация и микросателлитные повторы: новые патогенетические формы»; доклад Н.В. Пономаревой с соавт. о нейрофизиологических биомаркерах преκлинической стадии болезни Гентингтона; сообщение В.Б. Вильянова с соавт. о соотношении полиморфизмов генотипов при нервно-психической патологии; и, конечно, доклад Р.М. Худоеркова с соавт. об иммуноморфологических изменениях астроглии при моделировании паркинсонизма. Прочие сообщения также отличались новизной и глубоким знанием материала.

Постерная сессия также выявила ряд интересных работ. Мне запомнилось сообщение Е.В. Будыки с соавт. о влиянии спорта на зрительно-пространственные функции, а также работа А.В. Чацкой с соавт. о диагностике вегетативных нейропатий с помощью модифицированной методики регистрации кожно-гальванической реакции, а также некоторые другие стендовые доклады.

В целом, оценивая прошедшую конференцию, следует признать, что ее итоги были, безусловно, позитивными,

поскольку участники смогли получить в сжатом виде информацию о самых современных методах и подходах в развивающихся областях нейронаук.

Надо отметить, что конференция собрала участников из разных областей нашей страны – от Смоленска до Сибири и Якутии, от Архангельска до Краснодара. Основные зарубежные участники были, конечно, из стран бывшего Советского Союза. Больше всего было участников из Украины, Белоруссии, Азербайджана и Армении. Среди соавторов работ были ученые из США, Финляндии, Вьетнама и др. стран.

Большую признательность следует выразить Фонду РФФИ за поддержку конференции и возможность издать тысячестраничный сборник материалов конференции.

Надеюсь, что традиция проведения подобных мероприятий не будет утеряна, и через два года мы вновь соберемся на очередную конференцию по нейронаукам.

Контактный адрес: Фокин Виталий Федорович – докт. биол. наук, проф., зав. лаб. возрастной физиологии мозга (с группой генетико-физиологических механизмов старения мозга) ФГБНУ «Научный центр неврологии». 105064 Москва, пер. Обуха, д. 5. Тел.: +7 (495) 917-0765; e-mail: fvf@mail.ru.

Поздравляем с юбилеем!

2 декабря 2014 года свой 70-летний юбилей отметил выдающийся отечественный ученый-невролог, блестящий врач и педагог, заведующий научно-исследовательским отделом НИЦ и директор Научно-образовательного клинического центра неврологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик Российской академии наук Николай Николаевич Яхно.



Н.Н. Яхно — создатель собственной крупной неврологической школы, получившей широкое признание в нашей стране и за рубежом. Ее основная характерная черта — сочетание глубокого академизма с тончайшим клиническим подходом, основанном на анализе всех нюансов неврологической картины и течения болезни. Николай Николаевич по праву может считаться продолжателем славных традиций А.Я. Кожевникова, Г.И. Россоломо, В.К. Рота, Л.О. Даркшевича, Е.К. Сеппа, М.Б. Цукер, Е.В. Шмидта, В.В. Михеева и многих других корифеев московской неврологии.

В течение ряда лет Н.Н. Яхно возглавлял неврологическую службу IV Главного управления Минздрава СССР, а с 1990 г. по 2012 г. был заведующим кафедрой нервных болезней лечебного факультета и директором клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (ММА). Им и его учениками внесен значительный вклад в разработку большого числа наиболее актуальных проблем современной неврологии — когнитивных нарушений, рассеянного склероза, паркинсонизма и других форм двигательных расстройств, эпилепсии, цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний, полиневропатий и невропатических болевых синдромов, цефалгии, патологии неспецифических систем мозга, а также вопросов организации неврологической помощи. На протяжении всей своей деятельности Н.Н. Яхно уделяет много внимания и сил многообразной научно-организационной деятельности, будучи в разные годы главным внештатным не-

врологом Министерства здравоохранения, председателем Московского общества неврологов, заместителем председателя Всероссийского общества неврологов, президентом Российского общества по изучению боли, председателем проблемной комиссии «Заболевания периферической нервной системы и болевые синдромы» Научного Совета по неврологии, председателем диссертационного совета при Первом МГМУ по нервным болезням и психиатрии, организатором и главным редактором «Неврологического журнала» и «Российского журнала боли», членом редакционных коллегий большого числа других научных медицинских изданий. Н.Н. Яхно — автор более 500 научных трудов, включая 10 монографий и руководств, среди которых — фундаментальное 2-томное руководство «Болезни нервной системы», выдержавшее множество изданий и ставшее настольной книгой для целого поколения отечественных врачей-неврологов. Под руководством Н.Н. Яхно защищены 60 кандидатских и 10 докторских диссертаций, а его ученики в настоящее время успешно работают во всех уголках бывшего Союза.

Превосходный лектор, яркий клиницист и всесторонне эрудированный ученый, Н.Н. Яхно пользуется огромным авторитетом и уважением коллег, пациентов и всех тех, кто имеет удовольствие с ним работать или просто общаться. Николай Николаевич — по-настоящему творческий человек, который всегда живо интересуется любыми веяниями, достижениями и открытиями, расширяющими границы современной нейронауки.

***Редакция журнала «Анналы клинической и экспериментальной неврологии»
и весь коллектив Научного центра неврологии
сердечно поздравляют Николая Николаевича Яхно со знаменательным юбилеем
и желают ему здоровья, благополучия и новых творческих свершений!***