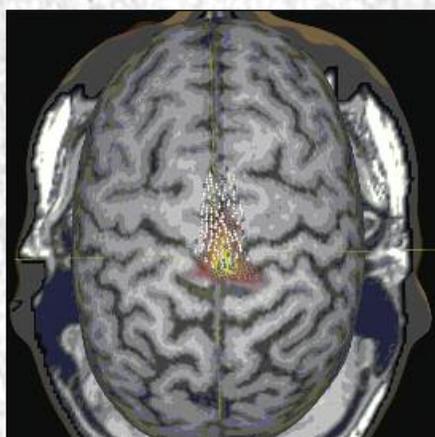


Анналы клинической и экспериментальной НЕВРОЛОГИИ



1



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Эпидемиология заболеваний нервной системы в открытой популяции
Пятилетняя выживаемость после мозгового инсульта
Новые технологии реабилитации пациентов с СГБ
Предикторы фармакорезистентности эпилепсии у взрослых
фМРТ при локомоции

Клинический разбор

Профилактика ВТЭО и гепарин-индуцированная тромбоцитопения

Технологии

Магнитно-резонансная трактография

Научный обзор

Болезнь Крейтцфельда-Якоба

Кафедра

Кафедра неврологии и нейрохирургии СПбГМУ
имени академика И.П. Павлова

Информация

II Национальный конгресс «Неотложные состояния в неврологии»

МЕКСИДОЛ®

Возрождает
**ЭНЕРГИЮ
ЖИЗНИ**

**Эталон антиоксидантной
нейропротекции**

Применение Мексидола®
в неврологии:

Острые нарушения мозгового кровообращения

Энцефалопатии различного генеза

Черепно-мозговая травма и ее последствия

Легкие когнитивные расстройства
атеросклеротического генеза

Синдром вегетативной дистонии

Тревожные расстройства при невротических и
неврозоподобных состояниях

В клинической практике с 1996 года



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

Главный редактор

З.А. Суслина

Заместители главного редактора

С.Н. Иллариошкин М.А. Пирадов

Ответственные секретари

Е.В. Гнедовская В.М. Пивоварова

Редакционная коллегия

Г.Н. Авакян	Н.Н. Боголепов
Ю.Я. Варакин	Т.С. Гулевская
И.А. Завалишин	А.С. Кадыков
Л.А. Калашникова	В.Н. Корниенко
В.Г. Скребицкий	М.М. Танащян
Н.Н. Яхно	

Редакционный совет

Г.Н. Бельская	А.А. Болдырев
А.И. Григорьев	М.Ф. Исмагилов
Е.И. Гусев	Л.Б. Лихтерман
С.А. Лимборская	К.В. Лядов
В.В. Машин	М.М. Одинак
П.И. Пилипенко	С.В. Прокопенко
В.И. Скворцова	А.А. Скоромец
А.И. Федин	И.Д. Столяров
Л.А. Черникова	Л.Г. Хаспеков
В.И. Шмырев	В.П. Чехонин

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

Том 6. № 1 2012

УЧРЕДИТЕЛИ: ФГБУ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ» РАМН, ЗАО «РКИ СОВЕРО ПРЕСС».

© Издатель ЗАО «РКИ Соверо пресс». Президент В.Б. Тараторкин. Генеральный директор В.А. Опыхтин, отдел развития и распространения: К.А. Бабаскина, арт-директор: Е.В. Анферова, редакторы: М.И. Лаптева, С.М. Сосновская, технический редактор: А.В. Калгушкина. Россия, 119435 Москва, Б. Пироговская, д. 2/6. Телефон-факс: +7 (499) 159-98-47, e-mail: soveropress@bk.ru, www.soveropress.ru, www.neurology.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.

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 3 000. Подписной индекс в каталоге «Пресса России»: 29662.

На 1-й с. обложки: рисунок 3 из статьи Е.И. Кремневой, Л.А. Черниковой, Р.Н. Коновалова и др. (с. 35).

В номере:

К пятилетнему юбилею журнала 4

Оригинальные статьи 6
Клиническая неврология

Клинико-эпидемиологическое исследование патологии нервной системы по данным скрининга открытой популяции

Ю.Я. Варакин, Г.В. Горностаева, Л.С. Манвелов, В.В. Константинов, З.А. Сулина – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН; Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России (Москва)

Пятилетняя выживаемость после мозгового инсульта 14

С.Д. Кулеш, С.А. Лихачев, Н.А. Филина, А.В. Струневский, Т.М. Костиневич, Л.А. Клецкова, М.Э. Савченко – Гродненский государственный медицинский университет;

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск;

Городская клиническая больница № 1 г. Гродно; Гродненская центральная городская поликлиника (Республика Беларусь)

Новые технологии нейрореабилитации: имитатор опорной нагрузки при синдроме Гийена-Барре 20

А.А. Хорошун, М.А. Пирадов, Л.А. Черникова – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Предикторы фармакорезистентности эпилепсии у взрослых 25

А.С. Котов – Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Оценка супраспинального контроля локомоции в норме и при патологии с помощью пассивной моторной фМРТ парадигмы 31

Е.И. Кремнева, Л.А. Черникова, Р.Н. Коновалов, М.В. Кротенкова, И.В. Саенко, И.Б. Козловская, А.В. Червяков – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН; ГИЦ РФ «Институт медико-биологических проблем» РАН (Москва)

Клинический разбор

41

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений и гепарин-индуцированная тромбоцитопения у больного с острой воспалительной полиневропатией (синдромом Гийена-Барре)

М.А. Пирадов, В.М. Городецкий, Ю.В. Рябинкина, Г.М. Галстян, А.А. Хорошун – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН; Гематологический научный центр Минздрава России (Москва)

Технологии

48

Принципы визуализации диффузионного тензора и его применение в неврологии

С.В. Китаев, Т.А. Попова – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Научный обзор

57

Болезнь Крейтцфельда-Якоба: современные аспекты проблемы (обзор литературы)

А.В. Переседова, И.А. Завалишин – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Кафедра

64

Кафедра неврологии и нейрохирургии с клиникой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (к 115- летию со времени организации)

А.А. Скоромец, А.В. Амелин, Е.Р. Баранцевич, В.М. Казаков, С.В. Можаяев, Т.А. Скоромец, В.А. Сорокоумов, Н.В. Шулепова

Информация

68

II Национальный конгресс «Неотложные состояния в неврологии»

Д.В. Сергеев, Н.М. Князева, Е.В. Гнедовская – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)



Дорогие друзья!

Время летит удивительно быстро. Казалось бы, совсем недавно мы с волнением и надеждой отправляли в путь новый отечественный научный журнал – «Анналы клинической и экспериментальной неврологии». И вот сейчас у нас уже первый юбилей – журналу исполнилось 5 лет!

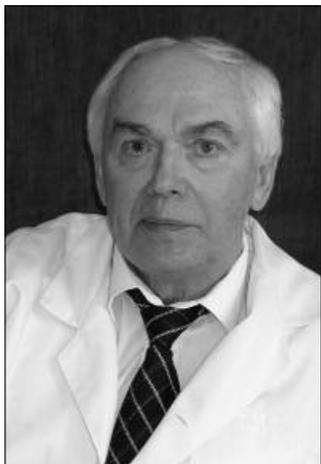
Нам кажется, что в век Интернета и новейших информационных технологий, когда динамика научных открытий стремительно меняет весь облик современной медицины, 5 лет – это не так уж и мало. За это время журнал твердо встал на ноги, заслужил ваковский статус, приобрел высокий научный авторитет. Но самый главный успех мы видим в том, что наш журнал завоевал сердца широкой аудитории читателей – академических ученых, представителей университетской науки и работников высшего медицинского образования нашей страны, практических врачей, ординаторов, студентов. По общему мнению, журнал имеет свое неповторимое лицо, свой стиль и почерк, определяемый тесной интеграцией фундаментальных и прикладных исследований в области неврологии. Особое внимание мы старались уделять развитию новых технологий в различных областях нейронаук, вопросам доказательной медицины, социально значимым проблемам клинической неврологии, деятельности неврологических кафедр и научных школ России.

Сегодня перед журналом стоят новые амбициозные задачи. Они связаны в первую очередь с необходимостью модернизации всех сфер нашей жизни, приоритетным развитием наукоемких технологий, новыми стратегиями и идеями в демографической политике и социальной сфере. На первый план должны выходить вопросы снижения смертности от предотвратимых причин, повышения продолжительности и улучшения качества жизни пациентов с заболеваниями нервной системы, совершенствования специализированной неврологической помощи, трансляционной неврологии и ускоренного внедрения результатов научных исследований в клиническую практику.

Наш журнал открыт для дискуссий и широкого обмена мнениями по любым вопросам клинических и фундаментальных нейронаук. Выражая искреннюю признательность нашим авторам за неоценимую помощь в становлении журнала, мы приглашаем к еще более активному сотрудничеству всех коллег из самых разных уголков России, стран ближнего и дальнего зарубежья.

*Главный редактор журнала,
Председатель Научного совета РФ по неврологии,
Директор Научного центра неврологии РАМН,
академик РАМН*

 З.А. Суслина



Уважаемые коллеги!

Редакционная коллегия и редакционный совет «Журнала неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова» сердечно поздравляют и приветствуют членов редакционной коллегии и редакционного совета, всех читателей с 5-летием журнала «Анналы клинической и экспериментальной неврологии».

За истекший срок журнал вошел в число известных российских периодических академических медицинских изданий. Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии» является пропагандистом научных и практических достижений, всего нового, что рождается и развивается в области неврологии и смежных наук.

На страницах журнала публикуются статьи по фундаментальным и прикладным исследованиям, аналитические обзоры по различным аспектам нейронаук, информация о новейших технологиях и методах лечения в области клинической неврологии и нейрохирургии. Большое значение для практикующих неврологов и других клиницистов имеет представление на страницах журнала клинических разборов. Важную образовательную роль играет рубрика «Кафедра», которая появилась уже в первом номере журнала и регулярно знакомит читателей с историей неврологии и нейронаук, с сегодняшними событиями и дальнейшими направлениями развития ведущих неврологических клиник страны.

От лица старейшего неврологического журнала России желаем журналу «Анналы клинической и экспериментальной неврологии» во главе с академиком РАМН З.А. Суслиной постоянного движения вперед, интересных находок, новых творческих удач и успехов и полного редакционного портфеля.

*Главный редактор журнала
«Журнал неврологии и психиатрии
имени С.С. Корсакова»,
академик РАМН, профессор*

 *Е.И. Гусев*



Дорогие коллеги!

Поздравляю руководство, членов редколлегии, редакционного совета и читателей журнала «Анналы клинической и экспериментальной неврологии» с первым «мини-юбилеем». За пять прошедших лет журнал закрепился в весьма плотной группе из десятка периодических изданий по нашей специальности. Его отличают

узнаваемый «стильный» внешний облик и добротное внутреннее наполнение.

Хочется пожелать журналу дальнейшего расширения читательской аудитории, появления новых рубрик, в том числе по истории нашей специальности (исходя из значения первого слова в названии журнала), а также увеличения числа публикаций, посвященных фундаментальным, нейробиологическим аспектам современной и будущей клинической неврологии.

Сверхзадача на следующие пять лет – войти в круг современных по всем параметрам международных журналов по нейронаукам.

*Автор и читатель журнала «Анналы клинической
и экспериментальной неврологии»,
главный редактор «Неврологического журнала»,
академик РАМН*

 *Н.Н. Яхно*

Клинико-эпидемиологическое исследование патологии нервной системы по данным скрининга открытой популяции

Ю.Я. Варакин, Г.В. Горностаева, Л.С. Манвелов, В.В. Константинов, З.А. Суслина

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН;

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России (Москва)

Проведен скрининг открытой популяции мужчин и женщин 35–64 лет — обследована случайная репрезентативная выборка жителей одного из районов Москвы (726 чел. — 70,2% от исходной выборки). При диагностике заболевания нервной системы (ЗНС) использовались унифицированные критерии. Анализировались как заболевания, так и отдельные синдромы, существенно влияющие на качество жизни пациентов (головные боли, боль в спине и др.). Учитывались как выраженные, так и легкие формы патологии, не потребовавшие обращения в лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ). Выявлялись случаи ЗНС как имевшиеся в течение последнего года, так и отмечавшиеся только в прошлом и отсутствующие на момент скрининга. Распространенность ЗНС на момент обследования составила 75,8%, в т.ч. заболевания периферической нервной системы (ЗПНС) — 56,7%, цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) — 45,4%, головные боли — 44,5%, последствия черепно-мозговой травмы — 5,9%, пароксизмальные нарушения сознания — 5,0%. Другие заболевания нервной системы встречались значительно реже. Проведена оценка структуры отдельных классов и типов ЗНС. Показано, что собранные данные в несколько раз превышают показатели распространенности ЗНС, полученные по материалам официальной статистики здравоохранения. Обсуждаются возможные причины таких расхождений.

Ключевые слова: заболевания нервной системы, скрининг, распространенность

Введение

Для оценки масштаба, медицинской и социальной значимости ЗНС необходимы данные о распространенности этой патологии. Указанный показатель характеризует представленность заболевания в популяции и зависит от частоты развития новых случаев болезни и уровня летальности.

Официальная статистика здравоохранения позволяет получать сведения о частоте выявления отдельных форм заболеваний, рассчитанной на 1000 жителей в год («диагноз установлен впервые в жизни») и о суммарном количестве больных с определенным видом патологии в популяции («распространенность» или «общая заболеваемость»). Эти сведения ежегодно регистрируются и анализируются по данным обращаемости пациентов в ЛПУ. В статистических материалах информация о ЗНС содержится в разделах, относящихся к различным классам и группам болезней в соответствии с рубриками МКБ 10 [9], и не представлена в обобщенном виде:

1. Болезни нервной системы (рубрики G00–G99) включают воспалительные, дегенеративные, экстрапирамидные, демиелинизирующие болезни, заболевания периферической нервной системы, пароксизмальные расстройства, а также отдельные синдромы — головная боль, нарушения сна, синдром вегетативной дистонии и др. В 2003 г. распространенность заболеваний, относящихся к этому классу, составляла 39,1 на 1000 взрослого населения.
2. Острые и хронические цереброваскулярные заболевания (рубрики I60–I69). В 2003 г. их суммарная распространенность составила 49,9 на 1000 взрослого населения.

3. Травма черепно-мозговая (S06), позвоночника и периферических нервов (S12, S24, S44 и др.). В 2000 г. их распространенность была около 6,8 на 1000 населения.
4. Опухоли нервной системы (рубрики C70–C72). В 2003 г. их распространенность составляла около 0,2 на 1000 населения.

Эти данные получены из различных официальных источников [5, 6, 13] и на их основе можно рассчитать ориентировочную распространенность ЗНС (без учета возможных сочетаний болезней), составляющую около 100 на 1000 населения (или 10%). Более полную и детальную информацию о представленности конкретных ЗНС у населения можно получить при специальных эпидемиологических исследованиях, которые в связи с трудностями организации недоступны для учреждений практического здравоохранения и проводятся научно-исследовательскими медицинскими учреждениями, а также кафедрами вузов, как правило, в виде многоцентровых исследований. При этом обычно изучается какой-либо определенный класс неврологических болезней (черепно-мозговая травма, заболевания периферической нервной системы, эпилепсия, цереброваскулярные заболевания и др.).

В 1980-х гг. в СССР проведены два крупных эпидемиологических исследования по изучению ЗНС: черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и ЦВЗ. В 1987–1989 гг. НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко было организовано изучение ЧМТ в 30 крупных городах с общей численностью населения более 30 млн чел. Частота ЧМТ составила 4 случая на 1000 населения в год. При этом структура ЧМТ оказалась следующей: более 80% больных имели сотрясение головного мозга, около 10% — ушибы и менее 10% — сдавление [12]. Подчеркивалось, что многие больные с сотрясением голов-

ного мозга, а также с ранениями мягких тканей головы, не обращаются за медицинской помощью [1].

Эпидемиологическое изучение ЦВЗ в различных регионах страны проведено НИИ неврологии РАМН совместно с ВНИЦ ПМ Минздрава РФ и кафедрами неврологии шести городов. Обследованы случайные репрезентативные выборки из открытой мужской популяции 20–54 лет (в Москве и Новосибирске обследованы мужчины и женщины 20–64 лет). Всего скрининг прошли 14730 чел. Стандартизованный усредненный показатель распространенности ЦВЗ в целом в популяции трудоспособного возраста оказался равным 20% [14]. При методическом участии НЦН РАМН организовывались также Регистры инсульта, изучалась распространенность демиелинизирующих и наследственных заболеваний нервной системы.

При оценке влияния ЗНС на состояние здоровья и качество жизни населения нельзя ограничиваться изучением отдельных форм патологии, поскольку нередко отмечается их сочетание. Однако комплексные одномоментные эпидемиологические исследования распространенности основных видов патологии нервной системы проводятся крайне редко. Примером может служить исследование Е.И. Гусева и соавт. [3], в ходе которого при обследовании жителей врачебного участка одной из поликлиник Ленинграда различные ЗНС выявлены у 55,9% из 3094 лиц в возрасте 18–92 лет. При этом распространенность ЦВЗ составила 38%, ЗПНС – 14,7%. Существенно реже выявлялись такие формы патологии, как последствия черепно-мозговой травмы (0,8%) и нейроинфекций (2,0%), синингомелия (0,23%), эпилепсия (0,48%), рассеянный склероз (0,2%), наследственные и дегенеративные заболевания (0,26%). В целом получены результаты, свидетельствующие о значительной распространенности ЗНС, в несколько раз превышающие данные официальной медицинской статистики.

Следует отметить, что при эпидемиологических исследованиях распространенности различных заболеваний наиболее адекватным является метод скрининга, широко применяемый для оценки распространенности болезней системы кровообращения, в т.ч. и ЦВЗ [17, 20]. В связи с большими организационными и методическими трудностями интегральной оценки распространенности ЗНС у населения России скрининг ранее не проводился.

Целью данного исследования явилось комплексное изучение распространенности заболеваний нервной системы в открытой популяции 35–64 лет с использованием метода скрининга.

Объект и организация исследования

Работа осуществлялась совместно с ГНИЦ ПМ Минздравсоцразвития РФ в 2001–2002 гг. На основе списков обязательного медицинского страхования была сформирована выборка, включающая 0,2% неорганизованного населения в возрасте 35–64 лет, проживающего в одном из административных районов Москвы. Объем выборки составил 1035 чел., из которых обследовано 726 (383 мужчины и 343 женщины, средний возраст 49,5+9,3 лет). Скрининг был завершен в течение 1,5 лет, отклик населения составил 70,2%, что достаточно для получения репрезентативных данных [20].

Методы исследования

- Применялся эпидемиологический метод скрининга населения с формированием и обследованием случайной репрезентативной выборки из открытой популяции.
- Проводился стандартизованный (унифицированный) опрос:
 - 1) с использованием вопросника Роуза для выявления стенокардии напряжения, инфаркта миокарда в анамнезе, синдрома перемежающейся хромоты;
 - 2) с применением специально разработанной и апробированной в ходе пилотного исследования «Унифицированной карты-вопросника» для выявления лиц с различными ЗНС. Карта содержит 151 пункт и разработана с учетом современной классификации и диагностических критериев различных форм патологии нервной системы. Для врачей, участвующих в скрининге, подготовлены методические материалы, содержащие критерии диагностики различных форм ЦВЗ, мигрени и др. головных болей, эпилепсии, различных болевых синдромов и др.
 - Проводился клинический неврологический осмотр.
 - Всем пациентам измерялось артериальное давление, проводилась ЭКГ, определялись липиды плазмы и глюкоза крови.
 - Осуществлялась экспертная оценка имеющихся у обследуемых медицинских документов.

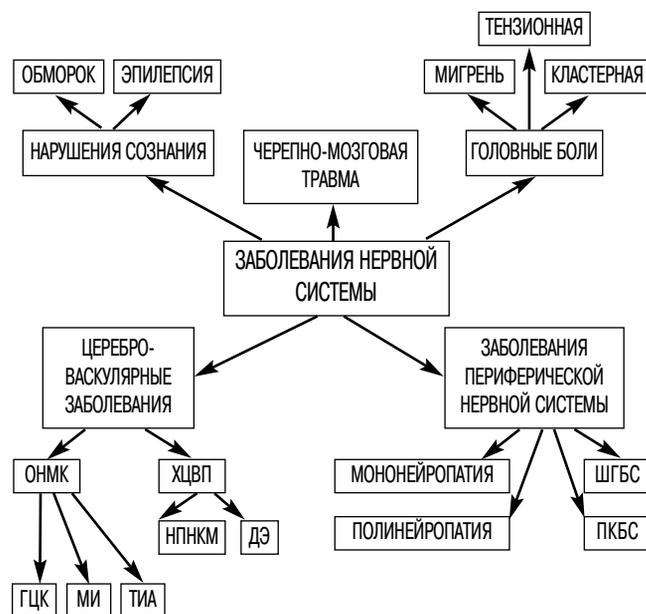


рис. 1: Заболевания и неврологические синдромы, информация о которых получена при скрининге популяции.

Условные обозначения:

- ОНМК – острые нарушения мозгового кровообращения
- ХЦВП – хроническая цереброваскулярная патология
- НПНКМ – начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга
- ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия
- ГЦК – гипертонические церебральные кризы
- МИ – мозговой инсульт
- ТИА – транзиторные ишемические атаки
- ШГБС – шейно-грудной болевой синдром
- ПКБС – пояснично-крестцовый болевой синдром

- При необходимости пациенты приглашались для дополнительного обследования в Научный центр неврологии РАМН.
- Диагностическое заключение, как это принято в эпидемиологических исследованиях, включало наряду с «определенными», также и «возможные» случаи патологии.
- для анализа полученных данных использован пакет статистических программ “Statistica 6”. Наряду с точечной оценкой основных показателей вычислялись 95% доверительные интервалы, означающие, что истинное значение изучаемого параметра с вероятностью 95% лежит в пределах рассчитанного интервала, и можно ожидать, что подобные результаты будут получены и в другой сходной группе больных [20].

В ходе скрининга при каждой форме патологии нервной системы уточнялись:

- а) давность выявления хронической патологии;
- б) обращаемость пациента за медицинской помощью и место проведения лечения (амбулаторное, стационарное, санаторно-курортное, нейрохирургическое и др.);
- в) наличие временной и стойкой нетрудоспособности;
- г) влияние заболевания на выполнение обычной работы, домашних дел и активное проведение досуга (качество жизни).

Особенностями данного исследования также являются:

- учет легких форм патологии, в т.ч. не потребовавших обращения за медицинской помощью;
- анализ как конкретных заболеваний нервной системы, так и отдельных наиболее важных клинических синдромов: головная боль и боли в спине, обмороки, НПНКМ и др.;
- выявление как случаев заболевания и жалоб, имеющих в течение последнего года, так и отмечавшихся только в прошлом и отсутствующих на момент скрининга.

Результаты исследования

Артериальная гипертония (АГ) диагностирована у 44,9% обследованных. В 27,9% случаев она протекала с гипертоническими кризами (у 8,9% всех обследованных). В структуре кризов гипертонические церебральные составили 46%, смешанные (церебрально-кардиальные) – 42%. Доля чисто кардиальных гипертонических кризов составила всего 12%. В 65% случаев ГЦК были повторными. Ишемическая болезнь сердца диагностирована у 19,8% обследованных, сахарный диабет – у 2,9%.

Те или иные проявления патологии нервной системы, как беспокоящие пациента в течение последнего года, так и отмечавшиеся только в прошлом, были выявлены у подавляющего большинства лиц, прошедших скрининг (92,4%). Для лучшей сопоставимости полученных результатов с материалами других исследований и официальной статистики использовались различные формы группировки данных. При исключении заболеваний, не проявлявшихся в течение года до обследования, распространенность ЗНС составила 75,8%. При дополнительном исключении пациентов с легкой головной болью, а также с синдромом НПНКМ и гипертоническим кризами (поскольку они отсутствуют в МКБ 10 и не учитываются официальной статистикой), распространенность ЗНС составила 63,2%.

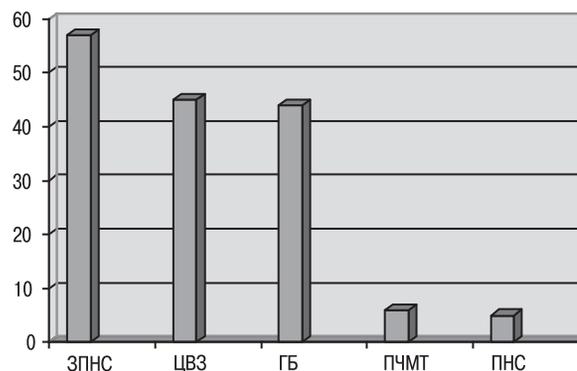


рис. 2: Распространенность основных заболеваний нервной системы, в %.

Условные обозначения:

ЗПНС – заболевания периферической нервной системы

ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания

ГБ – головные боли

ПЧМТ – последствия черепно-мозговой травмы

ПНС – пароксизмальные нарушения сознания

Наиболее распространенными формами изучаемой патологии были: ЗПНС – 56,7%, ЦВЗ – 45,4%, а также различные головные боли, отмечавшиеся у 44,5% обследованных. Существенно реже встречались последствия ЧМТ (5,9%), нейроинфекций (0,8%), пароксизмальные нарушения сознания (5,0%). Определялись единичные случаи таких заболеваний, как паркинсонизм, болезнь Меньера, детский церебральный паралич и некоторые другие (рис. 2).

Группу инвалидности в связи с ЗНС имели 4,7% обследованных, чаще всего вследствие ЦВЗ (37% случаев). Инвалидность, связанная с ЗПНС, составила 28% и столько же (28%) – вследствие ЧМТ. Все другие ЗНС суммарно были причиной 7% случаев стойкой утраты трудоспособности (рис. 3). В целом, 64% обследованных отметили снижение качества жизни в связи с различными заболеваниями нервной системы.

Далее проанализированы наиболее распространенные формы патологии нервной системы, оказывающие существенное влияние на работоспособность и качество жизни населения, также определена представленность в населении отдельных частей «церебральных» жалоб (беспокоящих практически каждую неделю). При активном опросе выявлено, что головокружение отмечалось у 30% обследо-

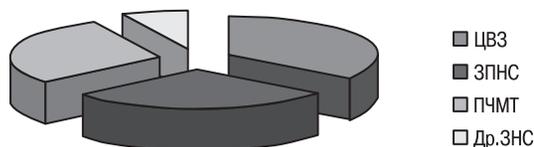


рис. 3: Инвалидность в связи с заболеваниями нервной системы. Вклад отдельных заболеваний, в %.

Условные обозначения:

ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания

ЗПНС – заболевания периферической нервной системы

ПЧМТ – последствия черепно-мозговой травмы

Др. ЗНС – другие заболевания нервной системы

мых, шум в голове – 10%. Кроме того, снижение памяти отмечали 43,5% и снижение работоспособности – 43,4% обследованных.

Рассмотрим основные, наиболее часто встречающиеся формы патологии нервной системы.

Цереброваскулярные заболевания

В соответствии с отечественной классификацией 1985 г. [16] к ЦВЗ относятся: синдром начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга, гипертонические церебральные кризы, транзиторные ишемические атаки, дисциркуляторная энцефалопатия, а также инсульт. ЦВЗ диагностированы у 358 (45,4% обследованных, в т.ч. у 30% мужчин и в 2 раза чаще у женщин – 60%). Наиболее частыми формами ЦВЗ были НПНКМ (27% обследованных) и церебральные гипертонические кризы – (8,9%). ТИА отмечались в 5,9% случаев, ДЭ – в 5%, последствия инсульта – в 2,2% случаев (рис. 4).

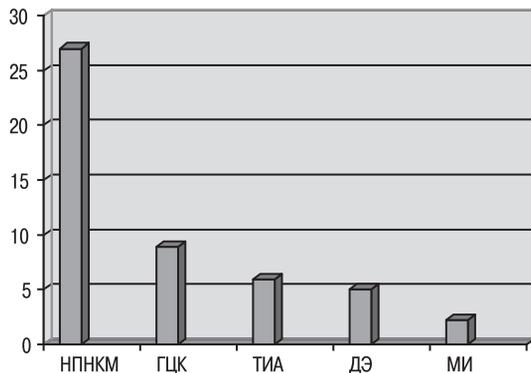


рис. 4: Распространенность цереброваскулярных заболеваний, в %.

Условные обозначения:

НПНКМ – начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга

ГЦК – гипертонические церебральные кризы

ТИА – транзиторные ишемические атаки

ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия

МИ – мозговой инсульт

В обследованной популяции НПНКМ составили 60% всех случаев сосудистой патологии мозга и 20% приходилось на долю ГЦК. С возрастом структура ЦВЗ менялась: уменьшалась доля НПНКМ и возрастал удельный вес ДЭ и перенесенных инсультов. Так, если у мужчин 35-44 лет НПНКМ составляли 65% всех случаев ЦВЗ, то в возрастной группе 55-64 лет их удельный вес снижался до 48%. Аналогичные изменения отмечались и у женщин.

ДЭ выявлена у 51 обследованного (5%) и чаще всего отмечалась II стадия заболевания (68,9% больных с ДЭ). Наиболее тяжелая III стадия ДЭ выявлена у 0,6% обследованных. В клинической картине болезни преобладали вестибуло-мозжечковые нарушения (67%). Экстрапирамидный синдром наблюдался у 15% и сосудистая деменция – у 8% больных ДЭ. У 13% пациентов отмечалось сочетание нескольких синдромов. «Первичная» ДЭ была у 28% лиц с ДЭ. В большинстве случаев (72%) ДЭ развивалась или прогрессировала после перенесенных ОНМК (ГЦК, ТИА, инсульт).

Временную нетрудоспособность имели 32% больных ЦВЗ, группу инвалидности – 3,1%. Снижение работоспособности и качества жизни отмечали 46% пациентов.

Заболевания периферической нервной системы

Наблюдавшиеся когда-либо ЗПНС выявлены у 568 чел. (78,2%), причем в течение последнего года они беспокоили 412 чел. (56,7%). В большинстве случаев (81,9%) это были пояснично-крестцовый и/или шейно-грудной болевые синдромы. При этом ПКБС отмечался чаще (в 70,4% случаев), чем ШГБС (в 48,9%) ($p=0,001$). В 44,9% случаев у пациентов отмечались как пояснично-крестцовые, так и шейно-грудные болевые синдромы. В 31% случаев отмечалась стойкая ремиссия – боли в спине не беспокоили три и более последних лет. Длительность заболевания в 40% случаев превышала 10 лет. Давность начала заболевания при пояснично-крестцовом болевом синдроме была больше, чем при шейно-грудном (соответственно 11,2 и 9,5 лет, $p=0,03$).

Значительно реже отмечались такие формы патологии, как межреберная невралгия – 64 пациента (8,8% популяции), невралгия тройничного нерва – 13 (1,8%), невропатия лицевого нерва – 7 (0,96%). Как единичные случаи патологии периферической нервной системы выявлялись: нейропатия отводящего нерва, диабетическая полинейропатия, невралгия затылочного нерва, нейромиозит.

На момент осмотра 152 чел. (20,9%) отмечали снижение работоспособности и возможности заниматься домашними делами в связи с ЗПНС и 54% жаловались на снижение качества жизни, 9 чел. (1,5% от всех пациентов с ЗПНС) имели группу инвалидности. Половина больных с ЗПНС имели временную нетрудоспособность в связи со своим заболеванием, причем 80% из них повторно.

Среди пациентов с болевыми синдромами шейно-грудной и пояснично-крестцовой локализации 37% не обращались за медицинской помощью, 52% – лечились амбулаторно, 9,7% – стационарно и 1,3% – перенесли хирургическое вмешательство.

Черепно-мозговая травма

Травму головы перенесли 196 чел. (27% обследованных). У 88 (45%) из них она сопровождалась потерей сознания. Не обращались за медицинской помощью 55 (28%), амбулаторно лечились 65 (33,2%) и 76 (38,8%) получили стационарное лечение, в т.ч. 5 из них – нейрохирургическое. У 67 пациентов (34,2%) последствий ЧМТ не было, у 86 (49,9%) они отмечались в течение первых месяцев и у 43 (21,9%) последствия в виде посттравматической энцефалопатии различной выраженности сохранились до момента обследования. Группу инвалидности имели 9 пациентов (5% от всех лиц, перенесших ЧМТ, и 28% от утративших трудоспособность в связи с каким-либо ЗНС).

Среди всех пациентов с ЗНС, которым потребовалось стационарное лечение или установлена группа инвалидности, наибольший процент лиц составили пациенты с ЧМТ.

Распространенность последствий перенесенной ЧМТ оказалась в изучаемой популяции значительной – отмечалась у 43 из 726 пациентов (5,9%).

Головная боль

Приступами головной боли в течение последнего года страдали 44,5% обследованных. В соответствии с международными критериями [7, 8, 18] выделяли: тензионные, мигрени и кластерные ГБ. В структуре ГБ наиболее частыми были тензионные ГБ (86%) и мигрень (13%), в то время как кластерные ГБ составили только 1%. Тяжесть ГБ оценивалась по шкале МИДАС, учитывающей число дней (баллов) за последние 3 мес, когда человек из-за ГБ не мог вести полноценный образ жизни. К тяжелой относили ГБ, оцениваемую более чем в 10 баллов. Распространенность головной боли в популяции оказалась обратно пропорциональной степени ее тяжести.

Мигрень диагностирована у 74 пациентов (10,2% популяции), в т.ч. беспокоящая в течение года перед скринингом – у 43 из них (59%). У остальных приступы прекратились. Тяжелые приступы наблюдались у 16 больных (37,2%), страдающих мигренью. К врачу по поводу ГБ обращались 82% больных. Выявлена ассоциация между продолжительностью приступов и вероятностью их прекращения в дальнейшем – доля пациентов с прекратившимися приступами мигрени существенно повышалась среди лиц с короткими приступами.

В обследованной популяции преобладали тензионные ГБ, на них жаловались 277 чел. (38% всех обследованных и 86% больных с ГБ). Тяжелые ГБ (3 и 4 степень по шкале МИДАС) могли отмечаться как при мигрени, так и при тензионных ГБ. В целом они выявлены у 55 чел. (7,6% популяции), причем у больных с тензионными ГБ они отмечались в 2,6 раза реже, чем у пациентов с мигренью. Тяжелые ГБ существенно снижали работоспособность и качество жизни больных. Хотя приступы тензионных ГБ были менее тяжелыми по сравнению с мигренозными, но они реже прекращались в течение жизни пациента (соответственно в 16% и 41% случаев).

Наиболее распространенные неврологические болевые синдромы, когда-либо беспокоившие лиц, прошедших скрининг, представлены на рис. 5.

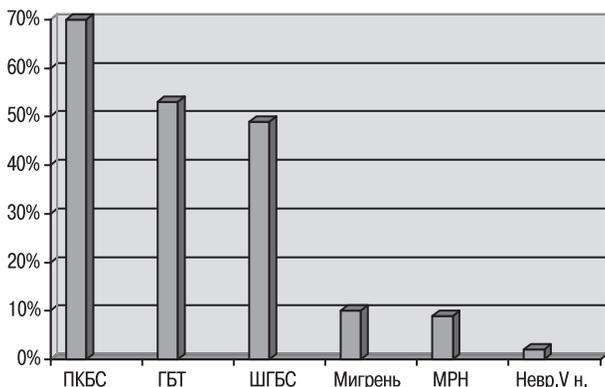


рис. 5: Распространенность неврологических болевых синдромов.

Условные обозначения:

ПКБС – пояснично-крестцовый болевой синдром

ГБТ – головная боль тензионная

ШГБС – шейно-грудной болевой синдром

МРН – межреберная невралгия

Невр.V н. – невралгия тройничного нерва

Пароксизмальные нарушения сознания

У 36 чел. из 726, прошедших скрининг (5%), в анамнезе отмечалась потеря сознания, в т.ч. у 13 (1,8%) диагностирована эпилепсия и у 23 (3,2%) – обмороки. Генерализованные судорожные припадки были у 9 и абсансы – у 4 больных. Около половины пациентов обследовались в стационаре, остальные – в амбулаторных условиях. У половины больных приступы эпилепсии повторялись реже одного раза в год, в остальных случаях они были более частыми. Около 1/3 пациентов наблюдались в ЛПУ, противосудорожные препараты принимали систематически 4 чел. Группу инвалидности в связи с эпилепсией имел один больной.

У 23 пациентов (3,2%) также были приступы потери сознания и диагностированы обмороки (исключались эпилептические приступы, патология сердца, сахарный диабет). За медицинской помощью обращались 66,7% этих больных, 1/3 из них проводилась ЭЭГ.

Выявленные при скрининге пароксизмальные и эпизодические расстройства (рубрики МКБ 10 – G40-G47) представлены на рис. 6.

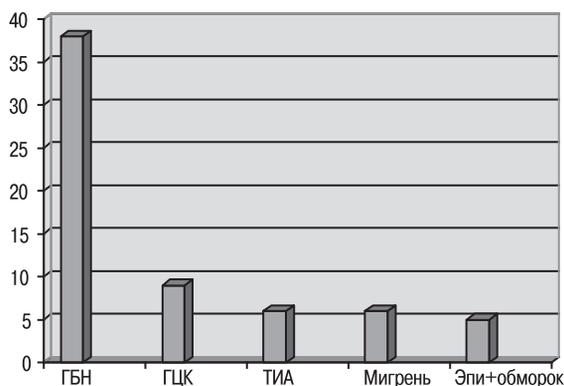


рис. 6: Распространенность эпизодических и пароксизмальных расстройств (G40-G47), в %.

Условные обозначения:

ГБН – головная боль напряжения

ГЦК – гипертонические церебральные кризы

ТИА – транзиторные ишемические атаки

Эпи+обморок – пароксизмальные нарушения сознания

Общие данные о распространенности основных заболеваний нервной системы, выявленных при скрининге, представлены в табл. 1.

Обсуждение результатов

Распространенность заболеваний нервной системы – важнейший показатель, характеризующий значимость этой патологии. Существуют различные способы ее оценки: 1) анализ заболеваемости по данным обращаемости населения в ЛПУ; 2) комплексные медицинские осмотры; 3) обследование жителей, проживающих на определенной территории (поквартирные обходы, выборочные обследования); 4) телефонный опрос; 5) скрининг популяции и др. методы, отличающиеся не только трудоемкостью, но также полнотой и уровнем достоверности получаемых данных.

таблица 1: Распространенность заболеваний нервной системы в открытой популяции 35–64 лет по данным скрининга.

Заболевания нервной системы	Распространенность, в %	Доверительный интервал, в %
В целом	75,8	[72,8; 79,0]
ЗПНС в целом в том числе:	56,7	[53,0; 60,0]
Боль в спине	47,0	[43,4; 50,6]
Межреберная невралгия	8,80	[7,0; 11,1]
Невралгия V нерва	1,80	[1,06; 3,04]
Неврит лицевого нерва	0,96	[0,48; 1,97]
ЦВЗ в целом в том числе:	45,4	[41,9; 49,1]
НПНКМ	27,0	[23,9; 30,3]
ГЦК	8,90	[7,1; 11,3]
ТИА	5,90	[4,1; 8,2]
ДЭ	5,0	[3,6; 6,8]
Последствия инсульта	2,20	[1,4; 3,5]
Дисциркуляторная энцефалопатия В целом «Первичная» ДЭ III ст.	5,0 1,4 0,6	[3,6; 6,8] [0,8; 2,5] [0,2; 1,4]
Головные боли В целом	44,5	[41,0; 48,0]
Тензионные	38,0	[34,7; 41,7]
Мигрень	5,90	[4,4; 7,9]
Кластерные	0,40	[0,2; 1,2]
Тяжелые	7,60	[5,2; 9,3]
Последствия ЧМТ	5,90	[4,4; 7,9]
Эпилепсия	1,80	[1,06; 3,04]
Обмороки	3,20	[2,1; 4,7]
Последствия нейроинфекций	0,80	[0,43; 1,91]
Паркинсонизм	0,40	[0,2; 1,2]

Общепризнано, что учет самостоятельного обращения пациентов в медицинские учреждения, на чем основана официальная статистика здравоохранения, позволяет выявить лишь часть имеющейся в популяции патологии нервной системы, ее реальный уровень можно определить только при проведении специальных эпидемиологических исследований.

Наиболее детальный и полный анализ данных общей неврологической заболеваемости по материалам обращаемости в ЛПУ проведен Л.Г. Ерохиной и соавт. [4]. Проанализированы материалы распространенности ЗНС в 76 городах РСФСР и БССР. Несмотря на то, что исследования проводились в разное время (1958–1975 гг.) и в различных регионах страны, распространенность ЗНС оказалась сходной и составила 54,4–59,6 на 1000 жителей. В то же время между отдельными городами выявлялись различия показателей в 1,5–2 раза, что авторы объясняли степенью доступности населению неврологической помощи. Показано, что при ее оптимизации возрастает выявление более легких форм патологии. Соотношение отдельных ЗНС отличалась в некоторых городах, но везде доминирующее положение занимали три группы заболеваний: 1) ЗПНС, составляющие 31–48% всех видов неврологической патологии; 2) ЦВЗ, на долю которых приходилось 18–44% заболеваний нервной системы и 3) невроты, занимающие в структуре ЗНС 17–18%.

Комплексные медицинские осмотры, осуществляемые бригадой специалистов-медиков, проводящих обследование определенных контингентов рабочих и служащих какого-либо предприятия, позволяют выявить в 2–3 раза больше лиц с патологией нервной системы. Так, в Ярославле распространенность ЗНС, считавшаяся равной, по данным статистики, 56,8, оказалась 155,9 на 1000 работающих [4]. По данным эпидемиологических исследований, показатель распространенности ЗНС еще более высокий.

Значительное расхождение эпидемиологических данных и официальной статистики здравоохранения может быть связано со следующими причинами: 1) пациенты с относительно легкими проявлениями патологии, а также со стойкой компенсацией состояния, при хронических ЗНС не обращаются в ЛПУ и не включаются в официальную статистику; 2) недостаточность диагностики ЗНС в связи с преимущественным обращением больных к врачам общего профиля, а не к неврологам; 3) при эпидемиологических исследованиях распространенности ЗНС учитываются также те формы патологии, которые, хотя и входят в клинические классификации, однако отсутствуют в МКБ 10 и не включены в статистику ЛПУ; 4) нельзя исключить наличие артефактов при одномоментном эпидемиологическом исследовании, связанном с дефектами его организации и проведения.

Рассмотрим указанные положения подробнее. Относительно легкие формы патологии нервной системы, с которыми пациенты не обращаются в ЛПУ, составляют, по нашим данным, 28–37%. В то же время материалы официальной статистики и скрининга популяции различаются в 5–6 раз.

Чтобы максимально приблизить анализ полученных данных к результатам статистики здравоохранения, проведен анализ только тех случаев ЗНС, проявления которых пациент отмечал в течение последнего года. Дополнительно были исключены виды патологии, не вошедшие в МКБ 10 (синдром НПНКМ, гипертонические кризы и др.). Показатель распространенности ЗНС существенно уменьшился (62,3%), но оставался в несколько раз выше официальных данных.

Важным для уверенности в достоверности полученных результатов является их сравнение с данными других эпидемиологических исследований, как относящихся к ЗНС в целом, так и к отдельным классам болезней, конечно, при условии хотя бы частичной их сопоставимости. Наши данные сходны с результатами, полученными Е.И. Гусевым и соавт. [3] при обследовании жителей городского врачебного участка Санкт-Петербурга (соответственно суммарная распространенность ЗНС в населении составила: в Москве – 75,8% и в Санкт-Петербурге – 59,5%). Как и в нашей работе, там анализировались данные о НПНКМ, но не оценивалась распространенность головной боли, занимающей значительное место в структуре ЗНС.

Выполненное в рамках международной программы МОНИКА исследование популяции 25–64 лет Новосибирска показало, что распространенность ЦВЗ составила 26,4% (а по данным официальной статистики Новосибирской области – 5,1%). В этой работе, так же, как и в нашем исследовании, доминировали НПНКМ и ГЦК [2].

В обзоре С.С. Павленко [10], посвященном эпидемиологии боли, приводятся данные изучения распространенности болевых синдромов методами почтового опроса и телефонного интервью. Представленность болей в спине составляла до 65% и головной боли – 40%. Сходные данные о болях в спине сообщают и другие авторы [11]. По данным J.F. Kurtzke [19], на тяжелые головные боли и боли в спине приходится 70% всех случаев патологии нервной системы в популяции.

Таким образом, различные авторы приводят результаты исследований, сопоставимые с нашими. Существенные расхождения данных официальной статистики обращаемости населения и результатов практически всех специальных исследований, по-видимому, объясняются недостаточностью диагностики этих болезней, как на ранних этапах развития заболеваний нервной системы, так и в случае более выраженной патологии, а также недостаточностью учета наряду с традиционными ЗНС отдельных синдромов, оказывающих существенное влияние на качество жизни населения.

При использовании материалов данного исследования необходимо учитывать его особенности. Применен метод скрининга – обследование случайной репрезентативной выборки из открытой популяции. Специальная организация работы позволяет получить репрезентативные для всей популяции данные при обследовании ее относительно небольшой части. В то же время этот эпидемиологический метод также имеет существенные ограничения. Скрининг неприменим к заболеваниям, имеющим незначительную распространенность (менее 1%) – паркинсонизм, рассеянный склероз, сирингомиелия, многие наследственные ЗНС и др., т.к. для получения достоверных результатов необходимо обследование больших групп населения, включающих несколько тысяч человек.

Список литературы

1. *Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Костенко Е.В., Зайцев К.А.* Черепно-мозговая травма. Consilium Medicum 2007. Том 9. № 8: 5–10.
2. *Виноградова Т.Е.* Динамика распространенности сосудистых заболеваний головного мозга и их факторов риска в открытой популяции крупного города Западной Сибири: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Новосибирск, 1998.
3. *Гусев Е.И., Виленский Б.С., Борисова Н.А. и др.* О распространенности и степени компенсации заболеваний нервной системы. Журн. неврол. и психиатр. 1991; в. 7: 3–6.
4. *Ерохина Л.Г., Виленский Б.С., Кузнецов П.С.* Основы организации неврологической помощи населению. М.: Медицина, 1981.
5. Заболеваемость населения России в 2003 году. Статистические материалы. Часть I и II. М.: Геотар-Мед, 2004.
6. Здравоохранение в России 2009. Статистический сборник. М.: Росстат, 2009.
7. *Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В., Манвелов Л.С.* Справочник по головной боли. М.: Миклош, 2006.
8. *Колосова О.А.* Головные боли: основные формы, диагностика, лечение. Российский медицинский журнал. 1997; № 3: 30–32.
9. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ 10). Том 1 (часть I и II). ВОЗ. Женева, 1995.
10. *Павленко С.С.* Эпидемиология боли. Неврол. журнал 1999; 1 (4): 41–45.

Заключение

1. Установлена значительная распространенность заболеваний нервной системы в мужской и женской популяциях 35–64 лет – 75,8%, которая в несколько раз превышает данные официальной статистики здравоохранения.
2. Общий показатель распространенности заболеваний нервной системы определяется тремя формами патологии: 1) заболеваниями периферической нервной системы; 2) цереброваскулярными болезнями; 3) головными болями, которые и определяют состояние работоспособности и качество жизни большинства населения. От 28 до 37% пациентов с ЗНС не обращаются за медицинской помощью.
3. Среди заболеваний периферической нервной системы 85% составляют болевые синдромы пояснично-крестцовой и/или шейно-грудной локализации.
4. Цереброваскулярные заболевания являются одной из наиболее распространенных форм патологии центральной нервной системы. Более половины случаев ЦВЗ составляет синдром НПНКМ и 20% в структуре ЦВЗ занимают гипертонические церебральные кризы.
5. Головные боли – второй по распространенности синдром патологии нервной системы. В 7,6% они являются выраженными и существенно нарушают качество жизни пациентов. Тяжелые головные боли в 2,5 раза чаще отмечаются у пациентов с мигренью по сравнению с тензионными болями.
6. Инвалидность в связи с заболеваниями нервной системы составляет 4,7%. Ее уровень зависит, главным образом, от распространенности таких заболеваний, как ЦВЗ, черепно-мозговая травма и заболевания периферической нервной системы.

11. *Подчуфарова Е.В.* Боль в пояснично-крестцовой области: диагностика, лечение. Русский медицинский журнал 2004. Том 12. № 10: 581–584.
12. Нейротравматология. Справочник. НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН. М., 1994.
13. Социально значимые заболевания населения России в 2001 г. Статистические материалы. М.: Геотар-Мед, 2004.
14. *Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В.* Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика. 2-е изд. М.: Медпресс-информ, 2009.
15. *Флетчер Р., Флетчер С. Вагнер Э.* Клиническая эпидемиология (основы доказательной медицины). М.: Медицина. Атмосфера, 1998.
16. *Шмидт Е.В.* Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. Журн. невропатол. и психиатр. 1985; № 9: 1281–1288.
17. *Gordon L.* Epidemiology. Elsevier (USA), 2004.
18. Headache classification. Cephalalgia 1988; 8 (Suppl 7): 1–96.
19. *Kurtzke J.F.* Neuroepidemiology. Ann. Neurol. 1984. 16: 265–277.
20. *Rose G.A., Blackburn H., Gillum R.F., Prineas R.Y.* Эпидемиологические методы изучения сердечно-сосудистых заболеваний. Женева, 1984.

Clinical and epidemiological study of the nervous system diseases according to screening of the open population

Yu.Ya. Varakin, G.V. Gornostaeva, L.S. Manvelov, V.V. Konstantinov, Z.A. Suslina

*Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences;
Russian Research Center of the Preventive Services (Moscow)*

Key words: nervous system diseases, screening, prevalence

Screening of the open population of men and women at the age of 35-64 years was performed. The random representative sample of the population of one of the Moscow's districts was examined (726 people – 70.2% from the original sample). The unified criteria were used to diagnose the nervous system diseases (NSD). Not only the diseases but also the certain syndromes (headache, low-back pain etc.), which considerably influence the quality of life, were analyzed. Both mild (which do not require the medical assistance) and severe forms of disorders were taken into account. Not only recent cases of the NSD were revealed (which occurred within the last year), but also the ones

which occurred in the past but were absent for the moment of screening. The prevalence of the NSD at the moment of examination was 75.8%, including peripheral nervous system diseases (56.7%), cerebrovascular diseases (45.4%), headaches (44.5%), craniocerebral injury consequences (5.9%), and paroxysmal impairment of consciousness (5.0%). The other NSD occurred more infrequently. The structure of certain classes and types of the NSD was assessed. It was shown that the found rates exceed several times the prevalence of the NSD according to official healthcare statistics. The article discusses probable reasons for that discrepancy.

Контактный адрес: Варакин Юрий Яковлевич – докт. мед. наук, проф., зав. лаб. эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН. 125367. Москва. Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-21; e-mail: in-epid@yandex.ru

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

Манвелов Л.С. – врач ФГБУ «НЦН» РАМН;

Константинов В.В. – зав. лаб. эпидемиологии Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Минздравсоцразвития РФ;

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

Пятилетняя выживаемость после МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА

С.Д. Кулеш, С.А. Лихачев, Н.А. Филина, А.В. Струневский, Т.М. Костиневич, Л.А. Клецкова, М.Э. Савченко

Гродненский государственный медицинский университет;
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск;
Городская клиническая больница № 1 г. Гродно;
Гродненская центральная городская поликлиника (Республика Беларусь)

Изучены закономерности 5-летней выживаемости в когорте жителей г. Гродно (Республика Беларусь), перенесших мозговой инсульт (МИ) в 2001 г. Пациенты проспективно наблюдались до 5 лет с момента начала инсульта, полные данные были доступны по 853 из 875 пациентов (97,5%). 5-летний риск смерти вследствие перенесенного МИ составлял 63,0% и был в 2,9 раза выше по сравнению с лицами сходного возраста и пола в общей популяции. Относительный риск смерти был самым высоким у лиц младше 45 лет (55,0), а среди лиц старше 84 лет снижался до уровня 1,1. Существенные различия 5-летней выживаемости при различных типах МИ (субарахноидальное кровоизлияние – 0,68; инфаркт мозга – 0,41; внутримозговое кровоизлияние – 0,17; инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт, – 0,08) преимущественно были обусловлены влиянием показателей острого периода. Среди выживших в течение 28 дней различия уменьшались до небольших, не достигавших уровня статистической достоверности. В течение первого года после МИ у пациентов, переживших острый период, фатальные исходы были обусловлены в основном перенесенным или повторным инсультом (67% всех смертей первого года), тогда как в последующие годы – другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (62% смертей 2–5 года). Установлены прогностические факторы 5-летнего риска смерти после МИ: возраст (отношение рисков (ОР) 1,04), инсульт в анамнезе (ОР 1,48), артериальная гипертензия (ОР 0,76), сахарный диабет (ОР 1,26). В подгруппе пациентов, переживших острый период МИ, достоверными прогностическими факторами 5-летнего риска смерти были возраст (ОР 1,05), инсульт в анамнезе (ОР 1,62), сахарный диабет (ОР 1,46), мерцательная аритмия (ОР 1,34), инфаркт миокарда в анамнезе (ОР 1,43). Установленные данные демонстрируют настоятельную необходимость активной вторичной профилактики, направленной на несколько сосудистых бассейнов.

Ключевые слова: мозговой инсульт, пятилетняя выживаемость, долгосрочные исходы, прогностические факторы

Введение

Мозговой инсульт является актуальной медицинской и социальной проблемой [5, 6]. Изучение долгосрочных (5 и более лет) исходов инсульта является важным для планирования организации медицинской помощи с использованием принципов доказательной медицины [13], т.к. факторы, влияющие на ближайшие и долгосрочные исходы, различаются [17]. Зарубежные исследования традиционно фокусируются на проспективном наблюдении только за случаями первого инсульта в определенной популяции [10, 12–14]. Тем не менее, включение пациентов с повторным инсультом в начальную когорту наблюдаемых лиц является целесообразным, т.к. позволяет оценить общее бремя МИ. В литературе имеются лишь единичные публикации по долгосрочным исходам совокупности первых и повторных инсультов [4, 16].

Цель настоящего исследования – установить закономерности 5-летней выживаемости в когорте жителей Гродно, перенесших МИ в 2001 г.

Материалы и методы

В 2001–2003 гг. в областном центре северо-западного региона Республики Беларусь (среднегодовая численность населения за 2002 г. – 311 134 чел.) по методу популяционного регистра проведено Гродненское исследование инсульта [2, 15]. Для полного выявления всех случаев МИ применялся принцип множественных перекрывающихся источников информации. Диагноз МИ основывался на стандартных международных критериях [8]. Учитывали

следующие факторы риска МИ: артериальную гипертензию, сахарный диабет, гиперхолестеринемию, мерцательную аритмию, текущее курение, перенесенный инфаркт миокарда. Случай инсульта считался смертельным, если смерть больного наступила в первые 28 дней от начала заболевания. Пациенты с несмертельным инсультом, зарегистрированным в течение 2001 г., проспективно наблюдались в сроки 3 и 12 месяцев, а затем ежегодно до истечения 5 лет с момента начала МИ. Данные о факте и причине смерти участников когорты предварительно были получены путем скрининга баз данных территориальных поликлиник и регионального бюро записи актов гражданского состояния, затем проанализированы с использованием анамнестических сведений и медицинской документации. Среди выживших каждого контрольного временного интервала регистрировали повторные инсульты 5-летнего периода наблюдения (ПИПН).

Причины смерти кодировались согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра и были разделены на 6 групп:

1. Мозговой инсульт (коды I60–I64, I69.0–I69.4). Все фатальные исходы в течение первых 28 дней расценивались как смерть вследствие МИ. В течение последующего периода наблюдения данную кодировку использовали, если смерть являлась результатом прямого эффекта поражения мозга или следствием осложнений неподвижности после инсульта (соответствует определению в работе М.С. Dennis и соавт. [12]).
2. ПИПН (коды I60–I64, I69.0–I69.4). Для данного анализа ПИПН был определен как любой инсульт в срок более 28 дней от начала зарегистрированного в 2001 г. (соответствует определению С по А.Д. Coull,

Р.М. Rothwell [11]). Смерть вследствие ПИПН также устанавливали как результат прямого эффекта поражения мозга или вследствие осложнений неподвижности после инсульта [12].

3. Неинсультные кардиоваскулярные заболевания (НКВЗ) (коды I00–I51, I70–I99).
4. Злокачественные новообразования (коды C00–D09).
5. Несчастные случаи и суициды (коды V00–Y99).
6. Другие заболевания (коды A00–B99, D10–H95, J00–R99).

Статистический анализ

Продолжительность выживания измерялась от даты инсульта до даты смерти. Графики зависимости кумулятивной доли выживших от времени были получены с использованием метода множительных оценок Каплана-Мейера на основе анализа 537 смертей в течение 5 лет. Кумулятивная летальность в исследованной когорте в течение 5 лет (наблюдаемая) сравнивалась с ожидаемой летальностью лиц сходного возраста и пола в общей популяции Гродно, рассчитанной по данным областного статистического управления. 95% доверительные интервалы (ДИ) абсолютного и относительного рисков смерти вычислялись на основе распределения Пуассона [1]. Построение математической модели прогнозирования риска смерти в течение 5 лет после зарегистрированного инсульта проводилось на основе пропорционального анализа рисков методом Кокса [3]. 9 независимых переменных, характеризующих пациентов в момент начала инсульта, были протестированы на индивидуальную ассоциацию со смертельным исходом. В многофакторную модель были включены переменные, имевшие индивидуальную ассоциацию со значением $P < 0,1$. При обработке данных использовался пакет прикладных статистических программ STATISTICA, версия 6.0 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA).

Результаты

В течение 2001 г. в Гродно было зарегистрировано 902 случая инсульта у 875 лиц (27 случаев были повторными у одних и тех же больных). 22 больных (2,5%) выпали из наблюдения вследствие перемены места жительства; полные данные о 5-летних исходах были доступны по 853 пациентам (97,5%). Средний возраст этих больных на момент начала МИ составлял $65,8 \pm 11,0$ лет с медианой 66 лет. Медиана возраста 428 мужчин (50,2%) была 63 года по сравнению с 70 годами у 425 женщин. Ишемический инсульт (инфаркт мозга (ИМ), код I63) был диагностирован у 676 (79%) больных, геморрагический инсульт (внутричерепное кровоизлияние (ВМК), код I61) – у 103 (12%), субарахноидальное кровоизлияние (САК, код I60) – у 22 (3%) и инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт (ИН, код I64), – у 52 (6%) пациентов. 268 из 853 пациентов начальной когорты умерли в течение 28 дней от начала зарегистрированного инсульта, 585 перенесли несмертельный инсульт.

Пятилетний кумулятивный риск смерти (табл. 1 и рис. 1) составил 63,0% (ДИ 57,6–68,7). Риск смерти был самым большим в течение первого года после МИ (41,1%; ДИ 36,9–45,6). В последующий период в течение очередного года умирали 10–12% выживших больных.

Пациенты с МИ имели в 2,9 раза (ДИ 2,7–3,2) выше риск смерти по сравнению с лицами сходного возраста и пола в

таблица 1: Абсолютный риск смерти в течение различных временных интервалов у жителей Гродно, перенесших МИ в 2001 г.

	0-28 дни	1-3 месяца	3-12 месяца	1-2 годы	2-3 годы	3-4 годы	4-5 годы
Риск, %	31,4	5,1	9,5	10,0	10,8	12,4	10,5
95% ДИ	27,7–35,5	3,4–7,3	7,2–12,4	7,4–13,2	8,0–14,3	9,2–16,4	7,3–14,6
Кумулятивный риск, %	31,4	34,9	41,1	47,0	52,8	58,6	63,0
95% ДИ	27,7–35,5	31,1–39,1	36,9–45,6	42,6–51,7	48,1–58,1	53,6–63,9	57,6–68,7
Всего в когорте	853	585	555	502	452	403	353
Число смертей	268	30	53	50	49	50	37
Кумулятивное число смертей	268	298	351	401	450	500	537

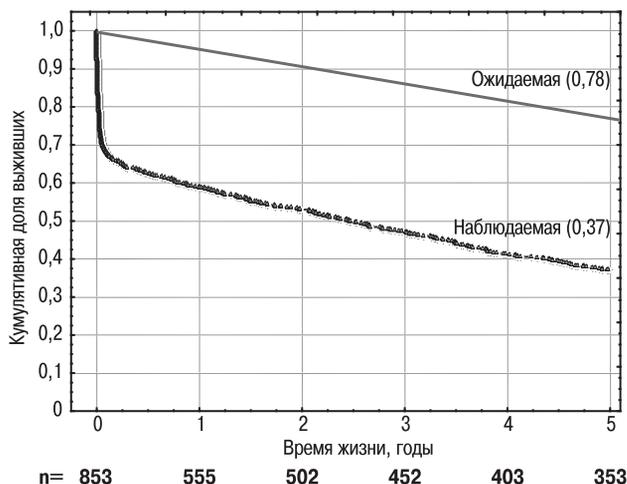


рис. 1: График Каплана-Мейера, демонстрирующий вероятность выживания после МИ (наблюдаемая) в сравнении с ожидаемой вероятностью в той же общей популяции; n – число пациентов в когорте на начало каждого года.

таблица 2: Относительный риск смерти в течение 5-летнего периода наблюдения у пациентов различных возрастных групп после МИ по сравнению с общей популяцией Гродно

Возраст, годы	Всего в когорте	Наблюдаемые смерти (НС)	Ожидаемые смерти (ОС)	НС/ОС	95% ДИ
Младше 45	26	11	0,2	55,0	27,4–98,5
45–54	117	53	4,5	11,8	9,0–15,5
55–64	226	112	24,0	4,7	3,9–5,6
65–74	294	197	51,4	3,8	3,3–4,4
75–84	160	135	78,7	1,7	1,4–2,0
85 и старше	30	29	27,3	1,1	0,7–1,6
Итого:	853	537	186	2,9	2,7–3,2

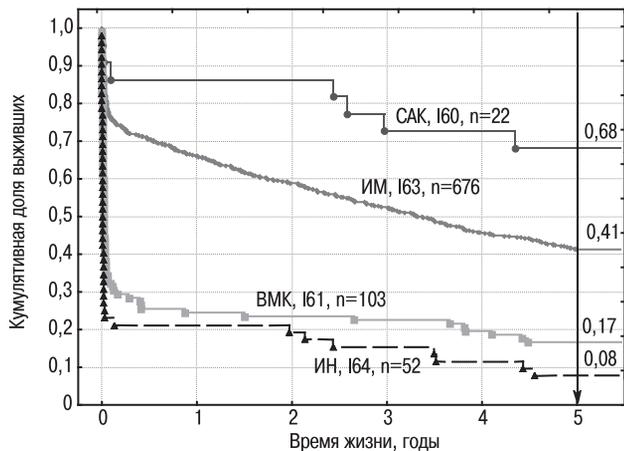


рис. 2: Графики Каплана–Мейера вероятности 5-летнего выживания после различных типов МИ в начальной когорте; n – число пациентов с каждым типом МИ.

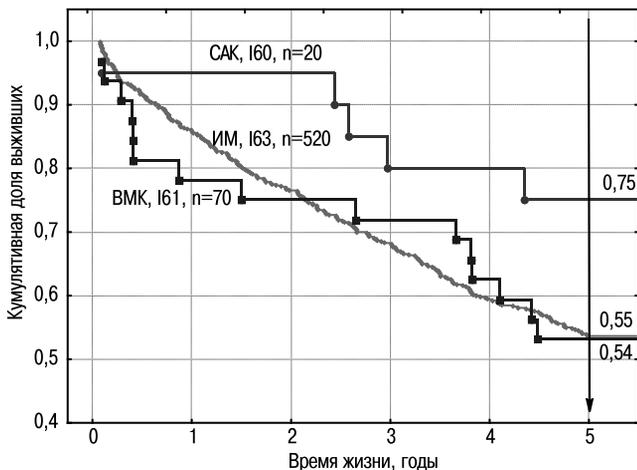


рис. 3: Графики Каплана–Мейера вероятности 5-летнего выживания после различных типов МИ в когорте с несмертельным инсультом; n – число пациентов с каждым типом МИ (пациенты с ИН не включены в анализ).

общей популяции Гродно (табл. 2). Относительный риск смерти был выше у более молодых пациентов: в возрастной группе младше 45 лет данный показатель был выше, чем в общей популяции, в 55 раз (ДИ 27,4–98,5). Риск снижался с возрастом, и пациенты после МИ старше 84 лет имели относительный риск 1,1 (ДИ 0,7–1,6) по сравнению с лицами той же возрастной группы общей популяции (табл. 2).

Графики зависимости выживаемости от типа МИ показывают (рис. 2 и 3), что в начальной когорте (n=853) риск смерти был наивысшим при ИН (92,3%; ДИ 68,5–121,8), а самым низким – при САК (31,8%; ДИ 12,8–65,5). Среди выживших в течение 28 дней различия 5-летнего риска смерти были небольшими, не достигавшими уровня статистической достоверности (12 случаев ИН не включены в анализ).

Табл. 3 и рис. 4 демонстрируют причины смерти в различные интервалы после начала инсульта. Все летальные исходы острого периода (28 дней) расценивались как наступившие вследствие инсульта. В подгруппе больных с несмертельным инсультом (живы после 28 дней с момента начала

таблица 3: Причины смерти в различные периоды времени после МИ, перенесенного жителями Гродно в 2001 г.

Причины смерти	0–28 дни	1–3 месяца	3–12 месяцев	1–2 годы	2–3 годы	3–4 годы	4–5 годы	Весь период
Мозговой инсульт: 160–164, 169.0–169.4	268	21	12	2	1	2	0	306
ПИПН: 160–164, 169.0–169.4	0	6	17	14	15	10	5	67
НКВЗ: 100–151, 170–199	0	2	19	28	28	32	27	136
Злокачественные новообразования: C00–D09	0	1	2	2	2	3	1	11
Несчастные случаи и суициды: V00–Y99	0	0	2	2	0	1	1	6
Другие заболевания: A00–B99, D10–H95, J00–R99	0	0	1	2	3	2	3	11
Всего:	268	30	53	50	49	50	37	537

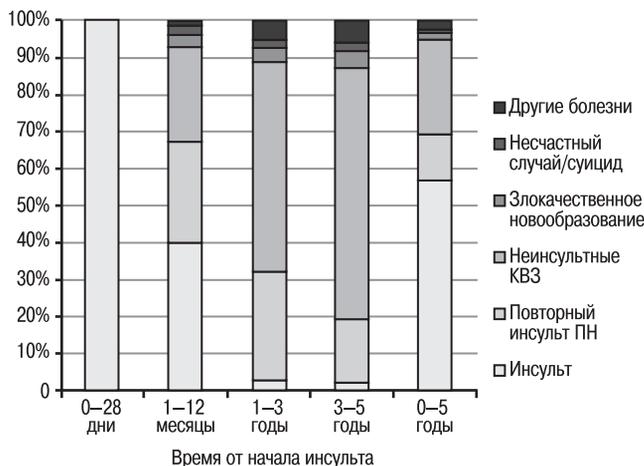


рис. 4: Удельный вес умерших от различных причин в течение 5 лет после начала инсульта.

МИ) 39% смертей (105/269) в последующие этапы 5-летнего срока наступили по причине инсульта (14% – от перенесенного в начале периода наблюдения, 25% – от повторного в период наблюдения), а 51% смертей (136/269) развились вследствие НКВЗ. В течение первого года наблюдения пациентов, переживших острый период МИ, инсульт как последующая причина смерти превалировал над неинсультными сердечно-сосудистыми заболеваниями (НКВЗ) (67% и 25% соответственно). Однако во 2–5 годы наблюдения отмечалась обратная закономерность: 26% (49/186) выживших в течение первого года после МИ умерли в последующем по причине перенесенного в начале периода наблюдения или повторного инсульта, а 62% (115/186) – от других сердечно-сосудистых заболеваний.

В табл. 4 и 5 представлены параметры многофакторных моделей пропорциональных интенсивностей Кокса для оценки предполагаемой 5-летней выживаемости после МИ. Достоверными прогностическими факторами риска смерти в начальной когорте (n=853), представленными в

таблица 4: Многофакторная регрессионная модель 5-летней выживаемости для факторов, представленных в момент начала МИ (n=853).

Фактор	Распространенность, %	Коэффициент <i>beta</i>	Станд. ошибка	ОР [exp (<i>beta</i>)]	P
Возраст		0,040	0,005	1,04	<0,0000001
Инсульт в анамнезе	23,4	0,395	0,098	1,48	0,00005
Артериальная гипертензия	84,8	-0,276	0,117	0,76	0,019
Сахарный диабет	17,8	0,228	0,108	1,26	0,035
Мерцательная аритмия	24,6	0,130	0,099	1,73	0,19
Инфаркт миокарда в анамнезе	23,1	0,107	0,101	1,13	0,29

таблица 5: Многофакторная регрессионная модель 5-летней выживаемости для подгруппы пациентов с несмертельным инсультом (n=585).

Фактор	Распространенность, %	Коэффициент <i>beta</i>	Станд. ошибка	ОР [exp (<i>beta</i>)]	P
Возраст		0,050	0,007	1,05	<0,0000001
Инсульт в анамнезе	20,9	0,485	0,138	1,62	0,00043
Сахарный диабет	16,8	0,379	0,152	1,46	0,013
Мерцательная аритмия	23,2	0,290	0,138	1,34	0,036
Курение	27,5	0,093	0,147	1,10	0,53
Инфаркт миокарда в анамнезе	23,4	0,356	0,136	1,43	0,009

момент начала инсульта, были возраст (коэффициент *beta* 0,040, ОР 1,04), инсульт в анамнезе (коэффициент *beta* 0,395, ОР 1,48), артериальная гипертензия (обратная ассоциация, коэффициент *beta* 0,276, ОР 0,76) и сахарный диабет (коэффициент *beta* 0,228, ОР 1,26). Среди пациентов с несмертельным инсультом (n=585) достоверными прогностическими факторами риска смерти были: возраст (коэффициент *beta* 0,050, ОР 1,05), инсульт в анамнезе (коэффициент *beta* 0,485, ОР 1,62), сахарный диабет (коэффициент *beta* 0,379, ОР 1,46), мерцательная аритмия (коэффициент *beta* 0,290, ОР 1,34) и инфаркт миокарда в анамнезе (коэффициент *beta* 0,356, ОР 1,43).

Обсуждение

Нами проведено проспективное исследование 5-летней выживаемости после МИ в крупной, четко определенной городской популяции Республики Беларусь. Выявлены прогностические факторы на основе наблюдения за большой неотобранной начальной когортой больных с инсультом, диагностированным проспективно по стандартным критериям. Исходы были тщательно прослежены, и только 2,5% больных выпали из наблюдения. Установлены абсолютные и относительные риски смерти, а также прогностические факторы, как для всей начальной когорты, так и в подгруппе пациентов, переживших острый период МИ; использование множественной регрессии позволило учесть поправки на смешение эффектов. К ограничениям

нашего исследования можно отнести отсутствие данных о клинических особенностях МИ в момент его начала (степень угнетения сознания, наличие и выраженность двигательного дефицита и др.), данных о подтипах ишемического инсульта, а также данных об исходной (на момент начала МИ) степени инвалидности больных.

Кумулятивный риск смерти в течение 5 лет после МИ среди населения Гродно, равный 63,0% (ДИ 57,6–68,7), статистически достоверно ниже, чем соответствующий показатель в московском исследовании (72,1%; ДИ 67,7–76,4) [4]. Это обусловлено прежде всего меньшим уровнем летальности в Гродно в остром периоде по сравнению с Москвой (31,4% и 37,3% соответственно; P=0,0032), при том, что продолжительность острого периода в московском регистре 1972–1974 гг. [16] была по определению короче (21 день). Пятилетний риск смерти у пациентов с нефатальным инсультом в когортах Гродно и Москвы достоверно не различался (31,5% и 34,9% соответственно; P=0,14).

Существенные различия пятилетней выживаемости при отдельных типах МИ (рис. 2) были обусловлены в первую очередь значительным варьированием соответствующего уровня летальности в остром периоде инсульта (от 9,1% при САК до 76,9% при ИН). Высокий уровень последнего показателя, вероятно, связан с клинико-анамнестическими особенностями пациентов, которым выставлялся диагноз ИН (средний возраст на 9,0 лет больше, чем в общей когорте, наличие нескольких тяжелых хронических заболеваний, отсроченное обращение за медицинской помощью, отказ от госпитализации).

Ввиду некоторых различий в классификации причин смерти между гродненским и московским исследованиями [4], точное сопоставление структуры смертности в течение 5 лет после начала инсульта затруднено. Однако можно констатировать, что частота смертей пациентов, переживших острый период, в последующие этапы 5-летнего срока вследствие повторного инсульта (25% в Гродно / 22% в Москве), вследствие НКВЗ (51% / 47%) и вследствие злокачественных новообразований (4% / 6%) была сходной (P>0,05 во всех случаях).

Анализ структуры смертности гродненской когорты в течение различных временных интервалов показывает, что в течение первого года фатальные исходы обусловлены преимущественно МИ, перенесенным в начале периода наблюдения или повторным инсультом, тогда как в последующие годы – другими кардиоваскулярными заболеваниями. Установленные нами данные демонстрируют настоятельную необходимость активной вторичной профилактики, направленной на несколько сосудистых бассейнов [7].

Наиболее сходные с нашим исследованием прогностические факторы смерти в течение 5 лет после инсульта были установлены в работе J.P. Broderick и соавт. [9] – возраст, инфаркт миокарда в анамнезе, мерцательная аритмия. Однако в указанном исследовании проспективно наблюдались только пациенты с ишемическим инсультом, и случаи повторных инсультов не включались в когорту. Несколько неожиданно выглядят полученные нами данные об обратной ассоциации между артериальной гипертензией и пятилетним риском смерти после МИ (табл. 4). Вероятно, количество пациентов с лакунарным инфарктом и благоприятным прогнозом превышало количество пациентов с

ВМК и неблагоприятным прогнозом (в обоих случаях артериальная гипертензия является ведущей причиной). Установленная ассоциация между мерцательной аритмией, инфарктом миокарда в анамнезе и риском смерти при нефатальном инсульте соответствует превалированию НКВЗ среди причин смерти во 2–5 годы наблюдения.

Таким образом, 5-летний риск смерти вследствие перенесенного МИ в крупной городской популяции Республики Беларусь составляет 63,0% (ДИ 57,6–68,7). Пациенты с МИ имеют в 2,9 раза (ДИ 2,7–3,2) выше риск смерти по сравнению с лицами сходного возраста и пола в общей популяции. Относительный риск смерти является самым высоким в возрастной группе младше 45 лет (55,0; ДИ 27,4–98,5), а с увеличением возраста снижается до уровня 1,1 (ДИ 0,7–1,6) среди лиц старше 84 лет. Существенные различия 5-летней выживаемости при различных типах МИ (САК – 0,68; ИМ – 0,41; ВМК – 0,17; ИН – 0,08; $P < 0,05$) преимущественно обусловлены влиянием показателей острого периода, и среди выживших в течение 28 дней различия уменьшаются до небольших, не достигающих уровня статистической достоверности. В течение пер-

вого года после МИ у пациентов, переживших острый период, фатальные исходы обусловлены в основном перенесенным или повторным инсультом (67% всех смертей первого года), тогда как в последующие годы – другими кардиоваскулярными заболеваниями (62% смертей 2–5 года).

Установлены прогностические факторы 5-летнего риска смерти после МИ в городской популяции: возраст (коэффициент $beta$ 0,040, ОР 1,04), инсульт в анамнезе (коэффициент $beta$ 0,395, ОР 1,48), артериальная гипертензия (обратная ассоциация, коэффициент $beta$ –0,276, ОР 0,76), и сахарный диабет (коэффициент $beta$ 0,228, ОР 1,26). В подгруппе пациентов, переживших острый период МИ, достоверными прогностическими факторами 5-летнего риска смерти являются возраст (коэффициент $beta$ 0,050, ОР 1,05), инсульт в анамнезе (коэффициент $beta$ 0,485, ОР 1,62), сахарный диабет (коэффициент $beta$ 0,379, ОР 1,46), мерцательная аритмия (коэффициент $beta$ 0,290, ОР 1,34) и инфаркт миокарда в анамнезе (коэффициент $beta$ 0,356, ОР 1,43).

Список литературы

1. Вихерт А.М., Жданов В.С., Чаклин А.В. и др. Эпидемиология неинфекционных заболеваний. Под ред. А.М. Вихерта, А.В. Чаплина. М.: Медицина, 1990.
2. Кулеш С.Д., Гордеев Я.Я., Филина Н.А. и др. Эпидемиология мозгового инсульта: результаты популяционного регистра Гродно. Сообщение I. Здравоохранение 2009; 1: 31–35.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: Медиа Сфера, 2006.
4. Рябова В.С. Отдаленные последствия мозгового инсульта (по материалам регистра). Журн. невропатол. и психиатр. 1986; 4 (86): 532–536.
5. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верецагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. М.: МЕДпресс-информ, 2006.
6. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Клинико-эпидемиологические исследования – перспективное направление изучения цереброваскулярной патологии (сообщение первое). Анналы клин. и эксперим. неврологии 2009; 3 (3): 4–11.
7. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Роль антитромботической терапии во вторичной профилактике ишемического инсульта у пациентов с сочетанным поражением сосудистых бассейнов. РМЖ 2010; 8 (18): 451–454.
8. Aho K., Harmsen P., Hatano S. et al. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. Bull World Health Organ 1980; 58: 113–130.
9. Broderick J.P., Phillips S.J., O'Fallon W.M. et al. Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence, and mortality. Stroke 1992; 23: 1250–1256.
10. Chausson N., Olindo S., Cabre P. et al. Five-year outcome of a stroke cohort in Martinique, French West Indies: Etude Realisee en Martinique et Centre sur l'Incidence des Accidents Vasculaires Cerebraux, Part 2. Stroke 2010; 41: 594–599.
11. Coull A.J., Rothwell P.M. Underestimation of the early risk of recurrent stroke: evidence of the need for a standard definition. Stroke 2004; 35: 1925–1929.
12. Dennis M.S., Burn J.P.S., Sandercock P.A.G. et al. Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. Stroke 1993; 24: 796–800.
13. Feigin V.L., Barker-Collo S., Parag V. et al. Auckland Stroke Outcomes Study: part 1: gender, stroke types, ethnicity, and functional outcomes 5 years poststroke. Neurology 2010; 75: 1597–1607.
14. Hankey G.J., Jamrozik K., Broadhurst R.J. et al. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study. Stroke 2000; 31: 2080–2086.
15. Kulesh S.D., Filina N.A., Frantava N.M. et al. Incidence and case-fatality of stroke on the east border of the European Union: the Grodno Stroke Study. Stroke 2010; 41: 2726–2730.
16. Schmidt E.V., Smirnov V.E., Ryabova V.S. Results of the seven-year prospective study of stroke patients. Stroke 1988; 19: 942–949.
17. Woo J., Kay R., Yuen Y.K., Nicholls M.G. Factors influencing long-term survival and disability among three-month stroke survivors. Neuroepidemiology 1992; 11: 143–150.

Five-year survival after stroke

S.D. Kulesh, S.A. Likhachev, N.A. Filina, A.V. Struneusky, T.M. Kostinevich, L.A. Kliatskova, M.E. Sauchanko

*Department of Neurology, Grodno State Medical University
Republican Research and Practical Center of Neurology and Neurosurgery (Minsk)
Grodno City Clinical Hospital No.1
Grodno Central City Outpatient Clinic (Republic Belarus)*

Key words: stroke, five-year survival, long-term outcomes, prognostic factors.

Five-year survival of Grodno's inhabitants who had a stroke in 2001 was investigated. Patients followed up prospectively up to 5 years from the beginning of the disease; complete data after 5 years were available for 853 of 875 patients (97.5%). The cumulative five-year death risk, 63.0%, was 2.9 times greater than for people of the same age and sex in Grodno's general population. The relative death risk was the highest in patients younger than 45 years (55.0) and decreased to 1.1 in patients older than 84 years. The significant distinction in 5-year survival in patients with different types of stroke (subarachnoid hemorrhage – 0.68; cerebral infarction – 0.41; intracerebral hemorrhage – 0.17; undetermined stroke – 0.08) was mostly determined by the influence of acute stage rates and decreased to small non-significant values in a group of 28-day survivors.

Stroke (including the recurrent episodes) was the prevalent cause of death during the first year in 28-day survivors (67.0%), where as other cardiovascular diseases were the main causes of death (62.0%) during the later period. The significant prognostic factors of the 5-year death risk after stroke were age (hazard ratio (HR) 1.04), stroke in anamnesis (HR 1.48), arterial hypertension (HR 0.76), and diabetes mellitus (1.26). In 28-day survivors the significant prognostic factors of the 5-year death risk were age (HR 1.05), stroke in anamnesis (HR 1.62), diabetes mellitus (HR 1.46), atrial fibrillation (HR 1.34), and myocardial infarction in anamnesis (HR 1.43). The obtained data shows strong necessity of secondary prevention, focused both on cerebral and heart vascular pools.

Контактный адрес: Кулеш Сергей Демьянович – канд. мед. наук, доц., зав. кафедрой неврологии Гродненского государственного медицинского университета. 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, д. 80. Тел.: +375 152 95 14 16, факс: +375 152 43 53 41; e-mail: s_kulesh@yahoo.com

С.А. Лихачев – руководитель неврологического отдела Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии;

Н.А. Филина – зав. неврологическим отделением для больных с острым нарушением мозгового кровообращения Городской клинической больницы № 1;

А.В. Струневский – врач-невролог неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения Городской клинической больницы № 1;

Т.М. Костиневич – зав. неврологическим отделением Гродненской центральной городской поликлиники (филиал № 2);

Л.А. Клецкова – зав. неврологическим отделением Гродненской центральной городской поликлиники (филиал № 3);

М.Э. Савченко – зав. неврологическим отделением Гродненской центральной городской поликлиники (филиал № 4).

Новые технологии нейрореабилитации: имитатор опорной нагрузки при синдроме Гийена-Барре

А.А. Хоршун, М.А. Пирадов, Л.А. Черникова

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Тяжелая полинейропатия «синдром Гийена-Барре» (СГБ), требующая зачастую госпитализации пациентов в отделение реанимации, согласно мировой литературе, имеет благоприятный исход с полным либо частичным восстановлением двигательных функций. Однако, как показывает наш собственный опыт, у многих пациентов, перенесших СГБ, сохраняются чувствительные нарушения на протяжении длительного периода времени. Анализ структуры сенсорных расстройств у пациентов с тяжелыми формами СГБ показал несоответствие выявляемых клинически чувствительных нарушений и результатов исследования проведения по сенсорным волокнам. По нашим данным, снижение отдельных видов чувствительности отмечалось в т.ч. у пациентов с моторной формой СГБ. В настоящей статье обобщен опыт применения подошвенного имитатора опорной нагрузки «Корвит» у данной категории больных. Была показана эффективность этого метода реабилитации в коррекции сенсорных нарушений у пациентов с тяжелыми формами СГБ.

Ключевые слова: синдром Гийена-Барре, чувствительные нарушения, «Корвит», подошвенный имитатор опорной нагрузки

Введение

Синдром Гийена-Барре представляет собой острую сенсорно-моторную полинейропатию, в основе возникновения которой лежат аутоиммунные механизмы. В большинстве случаев исход данного заболевания является благоприятным [6]. Существующие методы патогенетической терапии направлены на подавление аутоагрессии, что обычно приводит к регрессу парезов в течение ближайших месяцев. В случае тяжелого течения СГБ обязательным условием для восстановления является проведение комплексных нейрореабилитационных мероприятий.

Однако, как показывает опыт последних исследований, сенсорный дефицит, присутствующий у 90% пациентов в начале заболевания, плохо поддается коррекции в стадии нарастания симптомов и может сохраняться на протяжении нескольких лет после перенесенного СГБ [4].

Нарушения чувствительности при СГБ носят полиневритический характер, являются симметричными. Глубокая чувствительность, прежде всего суставно-мышечная и вибрационная, как правило, поражается в большей степени, чем поверхностная. Это выражается в виде утраты чувства положения в пространстве рук и ног, увеличения порогов восприятия вибрации, а у пациентов, сохранивших возможность передвигаться, при ходьбе выявляются признаки сенситивной атаксии [3].

Структура нарушений поверхностной чувствительности довольно разнообразна. Онемение обычно описывается пациентами как чувство «одеревенения», «ватности в ногах», похолодание, иногда «отсутствие» рук или ног. В большей степени, как правило, страдают нижние конечности. У некоторых больных выявляются нарушения температурной чувствительности, что обусловлено изменением порогов восприятия [5].

Разнообразные парестезии, дизестезия, гиперпатия имеют место у данной категории пациентов в значительном проценте случаев и также объясняются повышением порога возбудимости [3]. Их выраженность различна и может причинять значительные неудобства прикованным к постели пациентам.

Боль является традиционным спутником данного вида полинейропатии, отмечается в 72% наблюдений, доходя до 100% при тяжелом течении СГБ, и включает в себя, помимо упомянутых, мышечные, суставные, радикулярные боли, болезненность при пальпации нервных стволов, менингизм, висцеральные боли [6]. Болевой синдром, по данным зарубежной литературы, остается в качестве резидуального явления до 48% наблюдений, при этом даже чаще в группе пациентов с чисто моторной формой СГБ [4, 7].

Еще одной особенностью нейропатического болевого синдрома является низкая эффективность анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов. В качестве средств базовой терапии с этой целью в настоящее время широко применяются препараты габапентина и его предшественник – прегабалин. В качестве адьювантных анальгетиков также используются трициклические антидепрессанты [3]. Однако в тяжелых случаях СГБ даже максимальные суточные дозировки наиболее эффективных препаратов этого ряда оказываются недостаточными, равно как и повторные инъекции трамадола.

Подобные сенсорные нарушения, особенно устойчивый болевой синдром, значительно ухудшают субъективное самочувствие пациентов с СГБ, приводят к бессоннице, препятствуют качественному проведению реабилитационных мероприятий.

Наблюдая течение СГБ у пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, а затем получающих

курс нейрореабилитации, мы имели возможность изучить структуру и выраженность сенсорных нарушений при различных формах СГБ, а также оценить влияние стимуляции опорных зон стопы на нейропатический болевой синдром.

Материалы и методы

В исследование были включены 20 пациентов в возрасте от 21 до 68 лет (7 мужчин и 13 женщин). По данным электромиографии (ЭНМГ), у 14 пациентов была установлена наиболее частая форма СГБ – острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ОВДП), у 6 больных – аксональные формы. 8 пациентов с различными формами СГБ нуждались в респираторной поддержке. 17 пациентам в качестве патогенетической терапии был проведен программный плазмаферез в общем объеме 120–140 мл/кг веса, трем больным – внутривенное введение иммуноглобулинов класса G в дозе 2 г/кг веса на курс.

Всем пациентам проводилась стимуляция опорных зон стопы аппаратом «Корвит» (Россия), представляющим собой подошвенный имитатор опорной нагрузки. Аппарат состоит из двух ортезов, охватывающих стопы и снабженных двумя пневмомеханическими камерами каждый, соединенными пневмопроводами с блоком управления. Компрессор блока управления работает в режиме попеременных нагнетания и стравливания воздуха, оказывая таким образом определенное регулируемое давление на опорные зоны стопы. Последовательность нагнетания воздуха в пневмомеханические камеры соответствует физиологическому переносу веса тела при ходьбе. В результате формируются афферентные потоки импульсации, происходит тренировка сенсорных проводящих путей, достигается «отвлекающий» эффект, улучшается периферическое кровообращение. Аппарат позволяет программировать величину давления на зоны стопы, скорость «шагов», длительность стимуляции в целом (рис. 1–2).

Подошвенный имитатор применялся у пациентов с СГБ курсами по 10 ежедневных сеансов с постепенным увеличением интенсивности и продолжительности стимуляции. Обязательным условием было отсутствие эмболеных тромбозов вен нижних конечностей, что в каждом случае подтверждалось данными ультразвукового исследования. У пациентов, вынужденных принимать прегабалин, процедуры стимуляции начинались не ранее 7 сут. от момента назначения препарата (максимальное время, необходимое для достижения его терапевтического эффекта, – 5 сут.). Дозировка прегабалина не менялась за время проведения курса стимуляции и в последующие 3 недели.

Всем пациентам проводился комплексный неврологический осмотр до и после курса стимуляции, включая оценку по следующим шкалам:

- 1) Североамериканская шкала (САШ), характеризующая тяжесть двигательного дефицита при СГБ в целом [2];
- 2) Шкала Neuropathy Impairment Score (NIS), учитывающая выраженность парезов отдельно исследуемых мышц, угнетение сухожильных рефлексов и наличие объективных нарушений поверхностной и глубокой чувствительности (0 – норма, 244 – максимальные проявления полинейропатии);
- 3) Шкала Total Symptom Score (TSS), представляющая собой балльную субъективную оценку различных компонентов сенсорной патологии;



рис. 1: Внешний вид аппарата «Корвит».



рис. 2: Процедура стимуляции аппаратом «Корвит».

- 4) Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) – оценка болевого синдрома по десятибалльной градации.

Также было выполнено ЭНМГ-исследование проведения возбуждения по сенсорным нервам правой ноги по стандартной методике [1] до и после курса применения аппарата «Корвит» (электромиографы Keypoint Clinical System, Medtronic, USA; Viking Select, Nicolet, USA). Использовалась антидромная стимуляция. Для исследования были выбраны:

- чувствительная порция поверхностного малоберцового нерва (кожная иннервация тыла стопы – области онемения);
- икроножный нерв, снабжающий задненаружную поверхность голени, – по нашим наблюдениям, одну из наиболее типичных локализаций болевого синдрома.

В ходе ЭНМГ-исследования определялась амплитуда сенсорного чувствительного потенциала (СЧП), скорость проведения нервного импульса, порог вызывания сенсорного ответа.

Статистический анализ проводился с применением пакета прикладных программ STATISTICA 7.0. Использовался непараметрический метод Вилкоксона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Стимуляция опорных зон стопы была проведена 20 пациентам с СГБ. Из их числа 19 пациентов предъявляли жалобы на различные расстройства чувствительности, у всех 20 при неврологическом осмотре были выявлены те или иные сенсорные нарушения.

Большинство больных (16 из 20 чел.) были прикованы к кровати и не могли самостоятельно повернуться с боку на бок, 8 из них нуждались в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (5 стадия по САШ).

Жалобы на боль присутствовали у 13 чел. (65%), на онемение – у 11 чел. (55%), на парестезии – у четырех больных (20%). При этом у 9 обследуемых имел место только один из вышеуказанных симптомов чувствительных нарушений, сочетание двух и даже трех симптомов отмечалось у 10 пациентов. Следует отметить, что нарушение проведения по чувствительным волокнам нервов нижних конечностей, по данным ЭНМГ, было выявлено лишь у трети пациентов.

таблица 1: Эффективность стимуляции опорных зон стопы у пациентов с СГБ по данным клинического обследования и ЭНМГ.

№	Возраст/пол	Характер жалоб до стимуляции	ИВЛ	Субъект. улучшение после 1 процедуры	Улучшение по TSS после 1 процедуры	Субъект. улучшение после курса	Улучшение по TSS после курса	Улучшение по ЭНМГ
1	60/ж	Парестезии	-	+	+	+	+	-
2	68/ж	Онемение	+	-	-	+	+	-
3	68/м	Боль, онемение	+	-	-	+	-	-
4	58/ж	Боль, онемение	-	+	+	+	+	-
5	58/ж	Боль	-	+	+	+	+	-
6	61/ж	-	-	+	-	+	+	+
7	64/ж	Боль, онемение	-	-	-	+	+	-
8	53/м	Боль	+	+	+	+	+	-
9	62/ж	Боль	+	+	+	+	-	-
10	63/ж	-	-	-	-	+	-	+
11	40/ж	Боль	-	-	-	+	+	-
12	62/м	Боль	+	-	-	+	+	-
13	36/м	Боль	-	+	-	+	+	+
14	22/ж	Онемение	+	+	-	+	+	-
15	21/м	Парестезии	-	-	-	+	+	-
16	35/ж	Боль, онемение	-	-	-	+	+	-
17	73/ж	Боль, онемение	+	-	-	+	+	-
18	33/м	Боль, онемение	+	-	-	+	+	-
19	31/ж	Боль, онемение	-	-	-	+	+	-
20	28/м	Парестезии	-	+	+	+	+	-

Двое пациентов, не отмечавших чувствительных нарушений, имели различные формы СГБ (острую моторную аксональную невропатию и ОВДП с поражением сенсорных волокон ног по данным ЭНМГ), однако у обоих при неврологическом осмотре выявлялись грубые нарушения глубокой чувствительности.

Большинство наших пациентов отмечали потребность в постоянной перемене положения конечностей для облегчения болевого синдрома, что в условиях грубых парезов невозможно выполнить самостоятельно. Зачастую именно боль тяжело травмирует психику больных, делая их крайне раздражительными, плаксивыми, депрессивными, что требует проведения постоянной психологической поддержки при тяжелых формах СГБ. Практически во всех случаях мы наблюдали усиление болевого синдрома, либо возникновение его в случае отсутствия оного в дебюте заболевания, после начала программного плазматомии и прерывания нарастания неврологической симптоматики.

Среди пациентов, предъявлявших жалобы на боль, выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале варьировала от 1 до 10 баллов (в среднем 6–7 баллов). Результат по NIS до начала стимуляции колебался от 41 до 199,5 баллов (112 баллов в среднем). При оценке по TSS до проведения курса стимуляции у всех пациентов результат явился клинически значимым – более 2 баллов ($M=5,34$, $Me=5,49$, $LQ=2,66$, $UQ=7,16$).

После проведения первой процедуры стимуляции опорных зон стопы в режиме медленной ходьбы длительностью 30 мин 9 пациентов отметили улучшение чувствительности стоп, но лишь у 6 из них отмечалось улучшение результата по шкале TSS (табл. 1). Эффект первой процедуры в большинстве случаев был кратковременный и длился 1–3 час.

После проведения полного 10-дневного курса с достижением максимальных параметров стимуляции отмечался более стойкий и выраженный положительный эффект у больных как с демиелинизирующими, так и аксональными формами. Все включенные в исследование пациенты отмечали уменьшение болевого синдрома и онемения в ногах, потепление кожных покровов стоп.

У двух больных, находящихся на ИВЛ, уже после одной процедуры стимуляции отмечался эффект в виде регресса выраженного болевого синдрома, требовавшего в обычных условиях повторных инъекций трамадола (в одном случае это соответствовало улучшению результата по ВАШ с 7 баллов до 0, а по TSS – с 6,132 до 3,66 баллов на протяжении нескольких часов после стимуляции; в другом – уменьшению показателей по ВАШ с 5 баллов до 0 и отсутствие нейропатической боли в последующее ночное время).

В целом после курса стимуляции улучшение показателей по шкале TSS было отмечено у 17 обследованных ($p=0,0002$). Как видно на рис. 3, несколько лучший эффект отмечался у пациентов с демиелинизирующими формами СГБ при относительно одинаковом исходном результате по TSS.

Улучшение по ВАШ констатировано у всех пациентов, предъявлявших жалобы на боль. При этом существенного изменения чувствительности верхних конечностей по

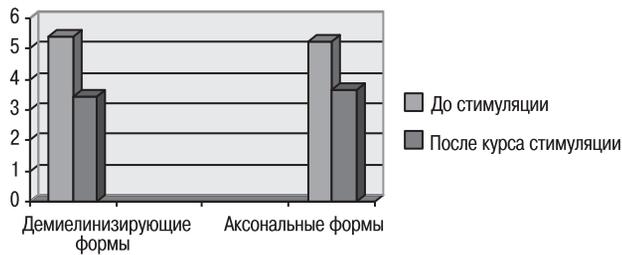


рис. 3: Среднее значение (Me) по шкале TSS (по вертикали) до и после курса стимуляции у пациентов с различными формами СГБ.

результатам неврологического осмотра не происходило.

Разность результатов по NIS до и после курса лечения в среднем составила 23 балла (20% от исходного среднего уровня NIS), в основном, за счет улучшения оценки черепных нервов и аксиальной мускулатуры, которое, вероятнее всего, обусловлено естественным течением СГБ.

При анализе изменений проведения возбуждения по сенсорным путям улучшение показателей было выявлено у трех больных, из их числа лишь один пациент предъявлял жалобы на чувствительность на момент начала исследования и отмечал улучшение после. Отсутствие изменений при проведении ЭНМГ после курса стимуляции было констатировано у 13 пациентов (65%) и у 4 отмечалось ухудшение проводящей функции чувствительных волокон при наличии положительного клинического эффекта.

Обсуждение

Различные сенсорные нарушения выявляются в подавляющем большинстве клинических случаев СГБ независимо от формы заболевания, что соответствует последним данным мировой литературы [3, 7]. Интересным представляется тот факт, что при объективном исследовании отдельные виды нарушений чувствительности имеют место также у пациентов с моторной формой СГБ, согласно ЭНМГ-критериям [1]. Сообщения об этом феномене единичные и появились лишь в последние годы [7].

Список литературы

1. Команцев В.Н., Заболотных В.А. Методические основы клинической электронейромиографии. Руководство для врачей. Санкт-Петербург, 2001.
2. Пирадов М.А. Синдром Гийена–Барре. М.: Интермедика, 2003.
3. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А. Тяжелые острые демиелинизирующие полиневропатии: некоторые аспекты клиники, диагностики и лечения. Русский медицинский журнал, 2003; № 25, 1377–1380.
4. Bernsen R.A., Jager A.E., Schmitz P.I., van der Meché F.G. Long-term sensory deficit after Guillain-Barré syndrome. J Neurol. 2001 Jun, 248 (6), 483.

Среди чувствительных расстройств наиболее частым по нашим данным является нейропатическая боль. Далеко не у всех пациентов, предъявляющих сенсорные жалобы и имеющих нарушения поверхностной и глубокой чувствительности по данным неврологического осмотра, выявляются нарушения проведения возбуждения по чувствительным нервам при электронейромиографии. Это может быть обусловлено вовлечением в патологический аутоиммунный процесс тонких немиелинизированных волокон, функция которых недостаточна исследованию посредством стимуляционной ЭНМГ.

В значительном проценте случаев (более чем у 2/3 пациентов) медикаментозной коррекции оказывается недостаточно для купирования болевого синдрома. Аппарат «Корвит» впервые применялся с целью воздействия на сенсорные нарушения у неврологических больных. Ежедневное использование подошвенного стимулятора опорной нагрузки приводит к уменьшению болевого синдрома и онемения, улучшению всех видов чувствительности не только в зоне непосредственного воздействия, но и в других дерматомах нижних конечностей. Механизм этого воздействия требует дальнейшего уточнения.

Преимуществами данного метода являются легкость применения, отсутствие необходимости в активном участии больного, что делает этот вид реабилитации доступным для больных с плегией. Процедуры стимуляции легко переносятся и не вызывают каких-либо нежелательных реакций. Для оценки динамики сенсорных нарушений на фоне курса стимуляции опорных зон стопы наиболее приемлемой является шкала TSS, отражающая в баллах все виды типичных чувствительных расстройств при СГБ.

ЭНМГ-исследование проведения возбуждения по чувствительным нервам нижних конечностей не является критерием эффективности данного метода. Учитывая четкий достоверный клинический эффект, применение подошвенной стимуляции как средства немедикаментозной коррекции нейропатического болевого синдрома может быть рекомендовано пациентам с тяжелым течением СГБ.

5. Chun-Liang Pan, To-Jung Tseng. Cutaneous innervation in Guillain-Barré syndrome: pathology and clinical correlations, Brain, 2003, 126, 386–397.
6. Pentland B., Donald S.M. Pain in the Guillain-Barré syndrome: a clinical review. Pain. 1994 Nov, 59 (2), 159–64.
7. Ruts L., Rico R., van Koningsveld R. et al. Pain accompanies pure motor Guillain-Barré syndrome. J Peripher Nerv Syst. 2008 Dec, 13 (4), 305–6.

New technologies in rehabilitation: plantar imitator of bearing load for patients with Guillain-Barre syndrome

A.A. Khoroshun, M.A. Piradov, L.A. Chernikova

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

Key words: Guillain-Barre syndrome, sensory disorders, “Korvit”, sensory loss, plantar imitator

Guillain-Barre syndrome often requires administration in intensive-care unit but is associated with good prognosis. That usually means partial or full regress of motor impairment. However, we found that many convalescents after Guillain-Barre syndrome were suffering from different sensory disorders for a long period of time. The analysis of the sensory impairment in patients with severe forms of Guillain-Barre syndrome showed

discordance between the results of clinical examination and neurophysiological tests. We also found that some kind of sensory loss was present in patients with “pure motor” form. In this article we review our experience of treatment with plantar imitator of bearing load which seems positive in correction of sensory disturbances in patients with severe forms of Guillain-Barre syndrome.

Контактный адрес: Хорошун Анна Александровна – врач-невролог лаб. клинической нейрофизиологии ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-22-08, факс 490-22-10; e-mail: neuro-ka@mail.ru.

Пирадов М.А. – зам. директора по научной работе ФГБУ «НЦН» РАМН;

Черникова Л.А. – главный науч. сотр. ФГБУ «НЦН» РАМН.

Предикторы фармакорезистентности эпилепсии у взрослых

А.С. Котов

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Обследовано 696 пациентов с эпилепсией. Методы исследования включали клинический и неврологический осмотр, рутинную ЭЭГ и/или ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ и/или РКТ головного мозга, лабораторные анализы. Всем пациентам была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая терапия антиэпилептическими препаратами (АЭП). Изучены факторы, ассоциирующиеся с фармакорезистентностью: ранний возраст дебюта эпилепсии, высокая частота приступов, неудачи предшествующей терапии, диффузная эпилептиформная активность или аномальная фоновая активность на ЭЭГ, процессуальный характер поражения мозга и др. Согласно полученным данным единственными достоверными предикторами фармакорезистентности были высокая частота приступов ($r=0,31$; $p<0,001$) и некомплаентность ($r=0,31$; $p<0,001$). Рутинное ЭЭГ и МРТ исследования недостаточно информативны для выявления достоверных предикторов неэффективности терапии. Для адекватного прогноза фармакорезистентности необходимо четкое определение конкретного эпилептического синдрома и детальное изучение каждого отдельного случая заболевания.

Ключевые слова: эпилепсия, фармакорезистентность

Введение

Как это ни парадоксально, дать определение, что же такое «резистентная эпилепсия» гораздо сложнее, чем выявить пациентов, которые имеют или будут иметь приступы, не отвечающие на прием АЭП.

Персистирование приступов, несмотря на правильное назначение двух-трех АЭП, следует трактовать как отсутствие эффекта от лечения, что объясняется низкой вероятностью положительного ответа на дальнейшие изменения терапии [2, 6, 11, 13, 26]. Следует особо подчеркнуть, что избавление от приступов, достигнутое ценой появления токсических эффектов (как явных, так и скрытых), трактуется как неудача терапии.

Критерием диагностики резистентной эпилепсии может быть минимальная частота приступов [11, 13]. При этом неизвестно, как правильно подсчитывать приступы: считать их общее количество или количество дней с приступами за определенный промежуток времени. Кроме того, следует учитывать характер приступов и социопрофессиональный статус пациента: единственный судорожный приступ за год для водителя может быть совершенно неприемлем в отличие от почти ежедневных коротких абсансов для ребенка школьного возраста.

Согласно другому подходу к определению резистентности для ее констатации необходимо, чтобы длительность ремиссии была меньше определенного временного отрезка [2]. Оба этих подхода предполагают определять резистентность для каждого вида приступов в отдельности.

Если критерии, по которым больных следует относить к когорте резистентных, будут слишком строгими, то ряд пациентов, которые требуют активного лечения и нуждаются в постоянном контроле, попросту выпадут из поля зрения врачей. Напротив, если эти критерии будут слишком широкими, то «ярлык» резистентности будет приме-

няться к слишком большой популяции пациентов, порождая социальные ограничения и расходы на избыточные диагностические и лечебные манипуляции. В связи с этим целесообразным представляется создание «шкалы резистентности» [36]. Например, больные, имеющие определенный (низкий) балл по подобной шкале, должны направляться к эпилептологу, а высокий – на проведение углубленного (инвазивного) прехирургического исследования, а затем и на оперативное лечение.

Целью нашего исследования было выявление удельного веса и структуры резистентных форм эпилепсии у взрослых и определение предикторов неэффективности медикаментозной терапии.

Материалы и методы

Было обследовано 1072 пациента, обратившихся за специализированной помощью к эпилептологу. Обследование включало клинический и неврологический осмотр, рутинную ЭЭГ и/или ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ и/или РКТ головного мозга, лабораторные анализы. После завершения обследования диагноз эпилепсии был подтвержден у 940 больных. Всем пациентам была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая терапия АЭП. У 696 пациентов был отслежен катамнез длительностью от 1 до 7 лет (в среднем 3,5 года). Эффективность лечения оценивалась на основании дневников приступов, самостоятельно заполняемых больными.

Ремиссия констатировалась при полном отсутствии приступов за все время катамнестического наблюдения, улучшение – при снижении частоты приступов на 50% и более, в остальных случаях терапия расценивалась как неэффективная.

Регулярность приема АЭП оценивались на основании опроса больных, а также при помощи дневников приступов, где пациенты отмечали прием лекарств.

Критерием отнесения пациентов к когорте резистентных было отсутствие снижения частоты приступов на 50% и более на момент завершения катamnестического наблюдения по сравнению с исходной.

«Классические» предикторы резистентности эпилепсии были неоднократно описаны в литературе (табл. 1).

таблица 1: Факторы, ассоциирующиеся с высокой частотой резистентности.

<p>1. Фокальные эпилепсии, локализация:</p> <ul style="list-style-type: none"> - височная; - затылочная; - первичная моторная кора; - дополнительная сенсомоторная зона. <p>2. Этиология:</p> <ul style="list-style-type: none"> - мезиальный височный склероз; - кортикальная дисплазия; - внутримозговые кровоизлияния; - мультифокальная эпилепсия; - процессуальные поражения мозга. <p>3. Генерализованные эпилепсии:</p> <ul style="list-style-type: none"> - начало в младенчестве или раннем детском возрасте; - высокая частота приступов в дебюте заболевания; - неэффективность стартовой терапии АЭП. <p>4. ЭЭГ:</p> <ul style="list-style-type: none"> - продолженная мультифокальная или билатерально-синхронная спайковая активность; - аномальная фоновая активность.

Для количественной оценки вероятности неудачи медикаментозной терапии, а также с целью выявления удельного веса различных предикторов резистентности, был проведен анализ корреляционной взаимосвязи между «классическими» предикторами фармакорезистентности:

- дебют эпилепсии в младенческом и раннем детском возрасте (от рождения до 5 лет);
- высокая частота приступов на момент включения в исследование (ежедневные или почти ежедневные приступы, >10 приступов в месяц);
- высокоэпилептогенное повреждение головного мозга по данным нейровизуализации;
- анатомо-электроклиническая корреляция (АЭКК) очага эпилепсии (при фокальных эпилепсиях);
- процессуальное поражение головного мозга;
- три и более неудачных попыток адекватной терапии АЭП до включения в исследование;
- некомплаентность на момент завершения исследования;
- нелатерализованная эпилептиформная активность на ЭЭГ;
- аномальная фоновая активность на ЭЭГ и неэффективностью медикаментозной терапии (на момент завершения исследования).

Результаты

Среди всех пациентов с отслеженным катamnезом (n=696) дебют заболевания в младенческом и раннем детском возрасте (от рождения до 5 лет) отмечался у 9,3%, в среднем детском возрасте – у 12,4%, в подростковом и юношеском (11–20 лет) – у 42%, в молодом взрослом (21–30 лет) – у 17,1% и в 31 год и старше – у 19,2%. Согласно полученным данным приступы, начавшиеся в возрастном интервале от рождения до 5 лет, не ассоциировались ($r=0,03$; $p<0,001$) с неэффективностью терапии.

Длительность течения активной эпилепсии на момент включения в исследование составила менее 6 лет у 13,4%, 6–10 лет – у 34,4%, 11 и более лет – у 52,2%. Таким образом, почти 9/10 обследованных страдали эпилепсией более 5 лет, а половина – более 10 лет. Однако адекватную терапию на момент обращения за помощью получали лишь 53,8% пациентов, три и более неудачных попыток адекватной противосудорожной терапии имели в анамнезе 6,5% больных. Однако согласно полученным данным три неудачи адекватной терапии в анамнезе не были предиктором резистентности ($r=0,11$; $p<0,001$).

У половины обследованных (51,8%) частота приступов составляла несколько случаев в месяц, ежедневные или почти ежедневные припадки были зарегистрированы у 15,8% больных, редкие (не чаще 1 раза в год) – у 13,0%, в остальных случаях (19,4%) частота приступов составляла несколько в год. Высокая их частота коррелировала с неэффективностью медикаментозной терапии ($r=0,31$; $p<0,001$).

Наиболее часто (46,7%) в клинической картине заболевания была представлена комбинация фокальных и генерализованных приступов, изолированные генерализованные приступы были зарегистрированы у 38,7% пациентов, изолированные фокальные – у 14,6%. Следует отметить, что достоверной взаимосвязи между изначально более резистентными фокальными приступами и неэффективностью медикаментозной терапии выявлено не было ($r=0,17$; $p<0,001$).

После проведения ЭЭГ/ЭЭГ-видеомониторинга отсутствие изменений было констатировано у 47,4%, неспецифические (неэпилептиформные) изменения выявлялись у 19,7%, региональная эпилептиформная активность – у 27,7%, нелатерализованная – у 5,2%. Полученные данные свидетельствуют о недостаточной информативности рутинной ЭЭГ в когорте пациентов, которым был проведен ЭЭГ-видеомониторинг; частота выявления эпилептиформной активности составила 96,6% (у 121 пациента из 146). Однако ни нелатерализованная эпилептиформная активность ($r= -0,09$; $p<0,001$); ни неэпилептиформные аномалии фоновой ЭЭГ не ассоциировались ($r=0,11$; $p<0,001$) с резистентностью эпилепсии к лечению.

Нейровизуализация не выявила структурных изменений головного мозга у 47,4% обследованных, неэпилептогенные изменения были зарегистрированы у 19,7%, умеренно эпилептогенные – у 27,6%, высокоэпилептогенные – у 5,3%. Тем не менее высокоэпилептогенные структурные изменения мозга не были предиктором резистентности ($r=0,09$; $p<0,001$).

По результатам инструментального исследования у 6,5% обследованных была констатирована анатомо-электроклиническая корреляция очага эпилепсии (совпадение локализации региональной эпилептиформной активности с эпилептогенным структурным повреждением по данным нейровизуализации и соответствующая данным находкам клиническая картина заболевания). Тем не менее наличие АЭКК не было предиктором резистентности приступов к лечению ($r=0,11$; $p<0,001$).

После завершения обследования криптогенные парциальные эпилепсии были диагностированы у 46,1% пациентов, симптоматические – у 38,1%, идиопатические генерализованные – у 15,8%. Таким образом, подавляющее большин-

ство лиц, включенных в исследование, составили больные с симптоматическими и криптогенными парциальными эпилепсиями.

Процессуальное поражение головного мозга (энцефалит Расмуссена, рассеянный склероз и др.) было констатировано у 2,2% обследованных, однако оно не было достоверным предиктором медикаментозной резистентности ($r=0,10$; $p<0,001$).

На момент завершения исследования ремиссия была констатирована у 295 больных из 696 (42,4%), улучшение – у 178 (25,6%), отсутствие эффекта – у 223 (32,0%). Таким образом, медикаментозная резистентность была зарегистрирована в 1/3 случаев, что согласуется с общепризнанными оценками об удельном весе медикаментозно-резистентных случаев в большой популяции больных.

Помимо эффективности терапии на момент завершения исследования оценивалась и приверженность пациентов лечению (комплаентность). Все больные были разделены на 3 группы: «комплаентные» (полностью выполнявшие все назначения врача), «условно комплаентные» (допускавшие прием препарата в меньших дозах и т.д., что, впрочем, не могло принципиально повлиять на эффективность терапии) и «некомплаентные» – отказавшиеся от приема препаратов, заменившие их на АЭП с другим механизмом действия и т.д. Согласно полученным результатам некомплаентность достоверно ($r=0,31$; $p<0,001$) ассоциировалась с медикаментозной резистентностью (отсутствием эффекта от терапии).

Обсуждение

Согласно полученным данным более чем у половины обследованных заболевание начиналось в подростковом и молодом взрослом возрасте. Нередко дифференцировать конкретный эпилептический синдром (идиопатическая генерализованная или криптогенная фокальная эпилепсия) у молодых пациентов с генерализованными приступами и отсутствием эпилептогенных изменений головного мозга по данным нейровизуализации представляется весьма затруднительным (абсолютно достоверных клинических или электроэнцефалографических критериев, способных четко дифференцировать эти эпилептические синдромы, не существует). В связи с этим в нашей работе мы стремились к выявлению «всеобъемлющих» предикторов резистентности, а не факторов, имеющих прогностическое значение для конкретного эпилептического синдрома.

Кроме того, в связи с невозможностью однозначной локализации очага эпилепсии в определенной области коры головного мозга у большинства пациентов (причинами этому служили трудности сбора анамнеза, недостаточная информативность и/или противоречивость данных инструментального исследования) мы не учитывали в числе предикторов резистентности локализационную форму эпилепсии (раздел 1 в табл. 1).

Дебют эпилепсии в младенческом и раннем детском возрасте характерен для «злокачественных» форм детской эпилепсии, в т.ч. эпилептических энцефалопатий, однако среди исследованного контингента пациенты с данными синдромами практически не встречались, что объясняет отсутствие прогностической значимости раннего дебюта эпилептических приступов.

Мнение о продолженной нелатерализованной эпилептиформной активности как об одном из предикторов резистентности при генерализованных эпилепсиях долгое время было связано с тем, что ряд авторов относили к данной когорте злокачественные формы детской эпилепсии, в настоящее время выделенные в отдельную группу синдромов, – эпилептические энцефалопатии. Действительно, ЭЭГ-коррелятами «классической» эпилептической энцефалопатии – синдрома Lennox-Gastaut – являются медленные спайк-волны, а также пробежки «быстрой активности» [1, 15]. Резистентность к лечению и особенности ЭЭГ при данном синдроме являются свидетельством повышенной корковой возбудимости. Например, медленные комплексы спайк-волна являются результатом увеличения количества медленных тормозных постсинаптических потенциалов в таламусе (медиатором для них является гамма-аминомасляная кислота В – ГАМКВ), связанного с избыточным возбуждением кортикоталамических путей [8, 22]. Вспышки быстрой спайковой активности 10-30 Гц, описываемые в литературе как «эпилептический вовлекающий ритм», ассоциируются с тоническими или абсансными приступами. Экспериментальные данные свидетельствуют, что данный феномен связан с быстрой деполяризацией огромных популяций нейронов коры мозга [37]. Фаза избыточной возбудимости клеток коры головного мозга характерна для развития центральной нервной системы млекопитающих и, очевидно, имеет общие механизмы с дебютировавшей в раннем возрасте резистентной эпилепсией у людей [19, 29]. В нашем исследовании, включавшем лиц старше 18 лет, количество пациентов с верифицированными эпилептическими энцефалопатиями, дебютировавшими в детском возрасте, было незначительным. В то же время нелатерализованная эпилептиформная активность характерна для пациентов с идиопатическими генерализованными эпилепсиями, отличающимися относительно хорошим прогнозом. Очевидно, этим можно объяснить отсутствие взаимосвязи между нелатерализованной эпилептиформной активностью на ЭЭГ и отсутствием эффекта от медикаментозной терапии.

Можно предположить, что у взрослых аномальная фоновая ЭЭГ может быть как индивидуальной особенностью, так и результатом «накопления» повреждающих воздействий на головной мозг в течение жизни (повторные ЧМТ, токсическая энцефалопатия, хроническая ишемия головного мозга), которые, впрочем, не ведут к облигатной резистентности, что объясняет отсутствие прогностической значимости данного параметра.

Отсутствие прогностического значения высокоэпилептогенных структурных повреждений мозга объясняются ограниченными возможностями «рутинной» нейровизуализации и подчеркивают необходимость проведения нейровизуализационного исследования по специальным протоколам с использованием стандартного набора режимов исследования, достаточного количества срезов, применением контрастирования. Согласно авторитетному мнению J. Von Oertzen и соавт. [38] около 60% больных с резистентной эпилепсией получают ложноотрицательные заключения, что связано в первую очередь с недостаточной подготовкой нейрорентгенологов в области эпилептологии [38].

Кроме того, следует учитывать различную «злокачественность» разных типов структурных повреждений. Этиология фокальных приступов существенно влияет на степень их резистентности. Классическими причинами

резистентных парциальных приступов являются мезиальный височный склероз (МВС), кортикальные дисплазии и внутрочерепные кровоизлияния.

К сожалению, однозначного объяснения высокой эпилептогенности МВС не было получено ни в эксперименте, ни в клинических исследованиях, что объясняется сложнейшим взаимодействием этиологических, компенсационных и ассоциативных механизмов в развитии данного процесса. Несмотря на то, что ряд исследований МВС выявил повышение активности тормозной ГАМК-ергической системы при данном состоянии, было показано, что ингибирующий эффект нередко является слишком слабым, а в ряде случаев ГАМК выступает даже в роли возбуждающего нейромедиатора [3, 9, 14, 40]. Спонтанная эпилептическая активность была выявлена в энторинальной коре у пациентов с эпилепсией [5]. Согласно данным R. Collins и соавт. [10] пенициллин-индуцированные приступы при раздражении энторинальной коры у крыс лишь вначале ограничивались зубчатой извилиной, а после преодоления ингибиторных механизмов распространялись на гиппокамп. В ряде исследований описана высокая эпилептогенность мезиальных височных структур. Так, L. Leung и K. Wu [27] сообщают о запуске каскада деполяризации в ответ на открытие натриевых каналов. Кроме того, при МВС было обнаружено усиление выделения глутамата и увеличение количества NMDA-рецепторов [16, 28]. В связи с этим неудивительно, что только 11–25% пациентов с МВС достигают медикаментозной ремиссии по сравнению с 31% у пациентов с височной эпилепсией без МВС [23, 33]. В нашем исследовании структурные поражения гиппокампа были выявлены лишь у 10 пациентов из 696, гиппокампальный склероз подтвержден у 4 из них. Положительный эффект терапии отмечался лишь у одной пациентки из данной группы с изначально низкой частотой приступов.

Клиническая практика показывает, что причиной резистентных приступов при «криптогенной» парциальной эпилепсии нередко является кортикальная дисплазия. Данные ряда исследований демонстрируют повышение активности NMDA-рецепторов как у людей, так и у экспериментальных животных с кортикальными дисплазиями [4, 30, 31]. Кроме того, при данной патологии неоднократно было описано снижение активности тормозных механизмов [7, 18, 32, 35, 41]. Таким образом, оба вышеописанных патогенетических механизма обуславливают высокую эпилептогенность кортикальных дисплазий: данная патология была выявлена у 25% детей и у 15–20% взрослых с резистентной эпилепсией, а 76% пациентов с кортикальной дисплазией являются медикаментозно резистентными [24, 25, 33]. Среди обследованных нами пациентов фокальная кортикальная дисплазия была верифицирована лишь в 2-х случаях; у обоих пациентов отмечалась высокая частота приступов в дебюте заболевания, однако в одном случае удалось добиться ремиссии на фоне АЭП после оперативного лечения, в другом – снижения частоты и тяжести приступов.

Кавернозные ангиомы и другие внутримозговые структурные аномалии, ведущие к микро- или макрогеморрагиям в вещество головного мозга, ассоциируются с аномально высокой (диспропорциональной относительно их объема и локализации) эпилептогенностью. Экспериментальное введение крови в кору головного мозга вызывает накопление железа в нейронах и макрофагах, потерю нейронов и

астроглиоз [20, 39]. Накопление железа в веществе головного мозга потенцирует эпилептогенез стимуляцией перекисного окисления липидов, коррелирующим с эпилептиформными разрядами на ЭЭГ, нарушением утилизации глутамата клетками глии и угнетением хлоридом железа синтеза оксида азота в коре мозга, что потенцирует процессы эпилептогенеза в гиппокампе [12, 17, 21, 34].

В нашем исследовании кровоизлияния в полость черепа предшествовали развитию эпилепсии у 3 пациентов, из них в 2 случаях причиной кровоизлияния была ЧМТ. Все пациенты характеризовались очаговым неврологическим дефицитом и высокой инициальной частотой приступов. Отсутствие эффекта после подбора терапии было отмечено у 2-х пациентов, снижение частоты приступов – у 1.

Процессуальный характер поражения в нашем исследовании также не был однозначным предиктором медикаментозной резистентности, что, очевидно, объясняется различной степенью «злокачественности» разных типов процессуальных поражений, а также недостаточным количеством больных для анализа (полное отсутствие эффекта от терапии у 8 больных из 13, улучшение – у 3, ремиссия – у 2).

Некомплаентность достоверно коррелировала с неэффективностью медикаментозной терапии. Не вызывает сомнения, что несоблюдение врачебных рекомендаций ведет к неэффективности лечения, проявляющейся персистенцией эпилептических приступов. Однако взаимосвязь некомплаентности и отсутствия ответа на терапию носит более сложный характер. Неэффективность АЭП порождает у пациентов пессимизм и неверие в возможность избавления от приступов, что ведет к некомплаентности, и если в ответ на нарушения схемы приема препаратов частота приступов существенно не увеличивается, больные утверждают во мнении, что регулярность приема АЭП не влияет на течение заболевания. Некомплаентность в свою очередь ведет к заведомой неэффективности лечения, замыкая порочный круг.

Выводы

Согласно полученным результатам, «универсальными» предикторами неэффективности медикаментозной терапии являются некомплаентность и высокая частота приступов. Очевидно, что процессуальный характер поражения также является неблагоприятным прогностическим фактором, однако в связи с небольшим количеством пациентов в данной группе статистически достоверной взаимосвязи процессуального поражения ЦНС и резистентности приступов к лечению выявлено не было. Такие параметры, как дебют эпилепсии в раннем возрасте, аномальная фоновая активность на ЭЭГ и др., очевидно, имеют прогностическое значение только при определенных эпилептических синдромах. Недостаточная информативность доступных методик инструментального исследования в подавляющем большинстве случаев не позволяет трактовать обнаруженные изменения как однозначно «благоприятные» или «неблагоприятные». Не вызывает сомнения, что определение риска резистентности эпилепсии к лечению должно проводиться для каждого случая в отдельности, необходима верификация конкретного эпилептического синдрома, а также комплексная оценка клинических особенностей заболевания, данных инструментального исследования и эффективности предшествующей терапии.

Список литературы

1. Aicardi J. *Epilepsy in Children*. New York: Raven Press; 1986: 39–65.
2. Arts W.F., Geerts A.T., Brouwer O.F. et al. The early prognosis of epilepsy in childhood: the prediction of a poor outcome. The Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia*. 1999; 40: 726–734.
3. Avoli M., Barbarosie M., Lucke A. et al. Synchronous GABA-mediated potentials and epileptiform discharges in the rat limbic system in vitro. *J Neurosci*. 1996; 16: 3912–3924.
4. Babb T.L., Ying Z., Mikuni N. et al. Brain plasticity and cellular mechanisms of epileptogenesis in human and experimental cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2000; 41[suppl 6]: S76–S81.
5. Bartolomei F., Wendling F., Regis J. et al. Pre-ictal synchronicity in limbic networks of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2004; 61: 89–104.
6. Berg A.T., Shinnar S., Levy S.R. et al. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology*. 2001; 56: 1445–1452.
7. Bernard C., Cossart R., Hirsch J.C. et al. What is GABAergic inhibition? How is it modified in epilepsy? *Epilepsia*. 2000; 41[suppl 6]: S90–S95.
8. Blumenfeld H., McCormick D.A. Corticothalamic inputs control the pattern of activity generated in thalamocortical networks. *J Neurophysiol*. 2000; 20: 5158–5162.
9. Bragin A., Engel J.Jr., Wilson C.L. et al. Hippocampal and entorhinal cortex high-frequency oscillations (100–500 Hz) in human epileptic brain and in kainic acid-treated rats with chronic seizures. *Epilepsia*. 1999; 40: 127–137.
10. Collins R.C., Tarse R.G., Lothman E.W. Functional anatomy of limbic seizures: focal discharges from medial entorhinal cortex in rat. *Brain Res*. 1983; 280: 25–40.
11. Dlugos D.J., Sammel M.D., Strom B.L. et al. Response to first drug trial predicts outcome in childhood temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2001; 57: 2259–2264.
12. Doi T., Ueda Y., Tokumaru J. et al. Sequential changes in glutamate transporter mRNA levels during Fe(3+)-induced epileptogenesis. *Brain Res Mol Brain Res*. 2000; 75: 105–112.
13. Engel J.Jr. The goal of epilepsy therapy: no seizures, no side effects, as soon as possible. *CNS Spectr*. 2004; 9: 95–97.
14. Engel J.Jr. Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *Neuroscientist*. 2001; 7: 340–352.
15. Genton P., Guerrini R., Dravet C. The Lennox-Gastaut syndrome. In: Meinardi H, ed. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 73(29): The Epilepsies, Part II. Amsterdam: Elsevier; 2000: 211–222.
16. Goussakov I.V., Fink K., Elger C.E. et al. Metaplasticity of mossy fiber synaptic transmission involves altered release probability. *J Neurosci*. 2000; 20: 3434–3441.
17. Grooms S.Y., Jones L.S. Hippocampal in vitro kindling is not blocked by nitric oxide synthase inhibitors. *Neuroreport*. 1994; 5: 1102–1104.
18. Hablitz J.J., DeFazio R.A. Altered receptor subunit expression in rat neocortical malformations. *Epilepsia*. 2000; 41(suppl 6): S82–S85.
19. Hablitz J.J. Spontaneous ictal-like discharges and sustained potential shifts in the developing rat neocortex. *J Neurophysiol*. 1987; 58: 1052–1065.
20. Hammond E.J., Ramsay R.E., Villarreal H.J. et al. Effects of intracortical injection of blood and blood components on the electrocorticogram. *Epilepsia*. 1980; 21: 3–14.
21. Kabuto H., Yokoi I., Habu H. et al. Reduction in nitric oxide synthase activity with development of an epileptogenic focus induced by ferric chloride in the rat brain. *Epilepsy Res*. 1996; 25: 65–68.
22. Kim U., Sanchez-Vives M.V., McCormick D.A. Functional dynamics of GABAergic inhibition in the thalamus. *Science*. 1997; 278: 130–134.
23. Kim W.J., Park S.C., Lee S.J. et al. The prognosis for control of seizures with medications in patients with MRI evidence of mesial temporal sclerosis. *Epilepsia*. 1999; 40: 290–293.
24. Kuzniecky R., Jackson G. Developmental disorders. In: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997: 2517–2532.
25. Kuzniecky R., Morawetz R., Faught E. et al. Frontal and central lobe focal dysplasia: clinical, EEG and imaging features. *Dev Med Child Neurol*. 1995; 37(2): 159–166.
26. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000; 342: 314–319.
27. Leung L.S., Wu K. Epilepsy-based changes in hippocampal excitability: causes and effects. In: Blume WT, ed. *Intractable Epilepsies*. Adv Neurol. 2006; 97: 63–68.
28. Lieberman D.N., Mody I. Properties of single NMDA-receptor channels in human dentate gyrus granule cells. *J Physiol*. 1999; 518: 55–70.
29. Mares P. Ontogenetic development of bioelectrical activity of the epileptogenic focus in rat neocortex. *Neuropadiatrie*. 1973; 4: 434–445.
30. Mikuni N., Babb T.L., Ying Z. et al. NMDA-receptors 1 and 2A/B coassembly increased in human epileptic focal cortical dysplasia. *Epilepsia*. 1999; 40: 1683–1687.
31. Najm I.M., Ying Z., Babb T. et al. Epileptogenicity correlated with increased N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2A/B in human focal cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2000; 41: 971–976.
32. Richardson M.P., Hammers A., Brooks D.J. et al. Benzodiazepine-GABA(A) receptor binding is very low in dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a PET study. *Epilepsia*. 2001; 42: 1327–1334.
33. Semah F., Picot M.C., Adam C. et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*. 1998; 51: 1256–1262.
34. Singh R., Pathak D.N. Lipid peroxidation and glutathione peroxidase, glutathione reductase, superoxide dismutase, catalase, and glucose-6-phosphate dehydrogenase activities in FeCl3-induced epileptogenic foci in the rat brain. *Epilepsia*. 1990; 31: 15–26.
35. Spreafico R., Tassi L., Colombo N. et al. Inhibitory circuits in human dysplastic tissue. *Epilepsia*. 2000; 41 (suppl 6): S168–S173.
36. Starreveld E., Guberman A. The spectrum of intractable epilepsy: a proposed scale. *Adv Neurol*. 2006; 97: 493–496.
37. Steriade M., Timofeev I., Durmuller N. et al. Dynamic properties of corticothalamic neurons and local cortical interneurons generating fast rhythmic (30–40 Hz.) spike bursts. *J Neurophysiol*. 1998; 79: 483–490.
38. Von Oertzen J., Urbach H., Jungbluth S. et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. and Psychiatry*. 2002; 73: 643–674.
39. Willmore L.J., Sypert G.W., Munson J.B. Recurrent seizures induced by cortical iron injection: a model of posttraumatic epilepsy. *Ann Neurol*. 1978; 4: 329–336.
40. Wu K., Leung L.S. Enhanced but fragile inhibition in the dentate gyrus in vivo in the kainic acid model of temporal lobe epilepsy: a study using current source density analysis. *Neuroscience*. 2001; 104: 379–396.
41. Zhu W.J., Roper S.N. Reduced inhibition in an animal model of cortical dysplasia. *J Neurosci*. 2000; 20: 8925–8931.

Predictors of pharmacoresistance in adults with epilepsy

A.S. Kotov

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute

Key words: epilepsy, pharmacoresistance

Six hundred ninety-six patients with epilepsy were examined. Clinical and neurological examinations, routine EEG and/or video-EEG monitoring, MRI and/or CT of the brain, and laboratory tests were performed. Antiepileptic pharmacotherapy was either prescribed for the first time or corrected if it was prescribed before. Factors associated with pharmacoresistance were analyzed, such as: onset in infancy or early childhood, high frequency of seizures, failures in the previous pharmacotherapy, diffuse epileptiform activity or abnormal background activity

according to EEG, progressive brain lesion etc. According to the obtained data, only non-compliance ($r=0.31$; $p<0.001$) and high frequency of seizures ($r=0.31$; $p<0.001$) were significant predictors of pharmacoresistance. Routine EEG and MRI are not informative enough for prediction of pharmacoresistance of epilepsy. Accurate patient examination and identification of a certain epileptic syndrome are necessary for correct prognosis of pharmacoresistance.

Контактный адрес: Котов Алексей Сергеевич – канд. мед. наук, асс. кафедры неврологии ФУВ МОНИКИ. 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 10. Тел.: +7 (495) 681-56-10, факс: +7 (495) 681-15-78; e-mail: alex-013@yandex.ru

Оценка супраспинального контроля локомоции в норме и при патологии с помощью пассивной моторной фМРТ парадигмы

Е.И. Кремнева, Л.А. Черникова, Р.Н. Коновалов, М.В. Кротенкова, И.В. Саенко, И.Б. Козловская, А.В. Червяков

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН;
ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем» РАН (Москва)

Методика функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) широко применяется для картирования сенсомоторных зон головного мозга при выполнении различных движений. Одной из наиболее сложных в техническом плане представляется фМРТ оценка локомоции. Целью нашей работы являлась разработка пассивной моторной фМРТ парадигмы для оценки супраспинального контроля навыка ходьбы в норме и у пациентов с двигательным неврологическим дефицитом после перенесенного ишемического инсульта (ИИ). Были обследованы две группы испытуемых: в первую вошли 19 здоровых добровольцев (10 женщин, 9 мужчин; средний возраст – 38 [31,5; 60] лет), во вторую – 18 пациентов в раннем восстановительном периоде (до 6 месяцев) после перенесенного ИИ (6 женщин, 12 мужчин; средний возраст – 55,5 [45,5; 64,5] лет) с тяжелым и умеренным парезом в ноге (средний балл по шкале Fugl-Meyer составил 22 [15; 28]). Всем обследуемым однократно проводилась фМРТ с использованием моторной блоковой парадигмы с механической стимуляцией опорных зон стопы в режиме имитации медленной ходьбы при помощи специального аппарата «Корвит». Паттерны активации при каждом исследовании анализировались при помощи пакета статистической обработки SPM5 для каждого из пациентов и для группы в целом. В первой группе значимая активация ($p_{коррект} < 0,05$ на кластерном уровне) была получена в первичной и вторичной сенсомоторной коре, премоторной и дорсолатеральной префронтальной коре, островковой доле. Вторая группа была подразделена на две подгруппы по локализации зоны инфаркта: корково-подкорковая (КП) и подкорковая (П). В подгруппе КП отмечалось уменьшение объема активации зон, преимущественно в пораженном полушарии (зона SM1 практически отсутствовала), тогда как в подгруппе П в обоих полушариях зоны активации были увеличены в объеме по сравнению с нормой. Данное исследование показало, что разработанная нами пассивная моторная фМРТ парадигма, имитирующая опорные реакции при ходьбе, может применяться для определения как сенсорных, так и моторных зон активации моза, ответственных за локомоцию, как в норме, так и при патологии, для выявления механизмов супраспинального контроля локомоции и выбора оптимальной тактики реабилитации.

Ключевые слова: фМРТ, парадигма, локомоция, инсульт

Введение

Методика BOLD-контрастной функциональной магнитно-резонансной томографии – визуализация изменений гемодинамики в отдельных участках головного мозга в ответ на их активацию, приводящая к повышению соотношения окси-/дезоксигемоглобин с последующим повышением гомогенности магнитного поля и усилением интенсивности сигнала на серии T2* изображений – все больше внедряется в клиническую практику для оценки различных неврологических и нейрохирургических состояний. Чаще всего врачей интересует картирование сенсомоторных зон головного мозга и/или их реорганизация при выполнении различных движений пациентами с неврологическим дефицитом. Ранее подобные данные могли быть получены путем интраоперационной электростимуляции коры полушарий большого мозга [29], однако круг пациентов, которым проводится определение моторных и/или сенсорных зон коры, значительно расширился за счет неинвазивной методики фМРТ. Теперь это не только нейрохирургические больные с опухолями головного мозга или некурабельной эпилепсией (которым уже на дооперационном этапе стало возможным отграничение моторной коры от окружающих структур головного мозга для определения границ резекции пораженной ткани [30]),

но и больные с инсультами, повреждениями спинного мозга, экстрапирамидными расстройствами и др., у которых фМРТ может применяться для мониторинга восстановления и изучения механизмов нейропластичности [12]. Однако зачастую исследователи сталкиваются с проблемой затруднения или полной невозможности пациентов выполнять активные движения вследствие нарушения моторной функции. Особый интерес и в то же время особую сложность представляет собой изучение процессов локомоции (таких как ходьба) у данной группы пациентов. Для них разрабатываются фМРТ парадигмы, в которых обследуемому предлагается воображать необходимое движение [7, 19, 23], или же используют различные приспособления и устройства для осуществления активного или пассивного движения нижних конечностей в режиме ходьбы [27]. Следует отметить, что первый вариант парадигмы – с воображаемым движением – довольно сложен для воспроизведения не только больными, но и здоровыми испытуемыми, требует определенных навыков и тренировки. Кроме того, практически невозможно проконтролировать насколько правильно происходит воображение. Также требуется сохранность когнитивных функций обследуемого, которые часто страдают при острой или хронической ишемии мозга. Что касается парадигм с применением различных устройств, то в настоящее время практически отсутствуют аппараты, которые могут обеспечить имитацию

процессов локомоции в условиях сильного магнитного поля томографа и при этом не приводить к выраженным артефактам от мультисуставного движения ног пациента. Кроме того, активные движения в нижних конечностях зачастую невозможны у пациентов с выраженным неврологическим дефицитом. Поэтому продолжают активные поиски фМРТ парадигм, которые позволят максимально точно воспроизвести процесс локомоции или отдельные его компоненты у всех категорий обследуемых.

Целью нашей работы явилась разработка пассивной моторной фМРТ парадигмы для оценки супраспинального контроля навыка ходьбы в норме и у пациентов с двигательным неврологическим дефицитом после перенесенного ишемического инсульта.

Материалы и методы

Обследуемые

На базе Научного центра неврологии РАМН были обследованы две группы испытуемых: в первую группу вошли 19 здоровых добровольцев (10 женщин, 9 мужчин, средний возраст – 38 [31,5; 60] лет); у участников в анамнезе отсутствовали неврологические, психические, сердечно-сосудистые заболевания, а также изменения вещества головного мозга по данным МРТ в стандартных режимах. Вторую группу составили 18 пациентов в раннем восстановительном периоде (до 6 месяцев) после впервые перенесенного ИИ в бассейне средней мозговой артерии (6 женщин, 12 мужчин; средний возраст – 55,5 [45,5; 64,5] лет) с тяжелой и умеренной степенью пареза в ноге (средний балл по шкале Fugl-Meyer составил 22 [15; 28], норма – 34 балла). Все испытуемые – правши, доминирование правой руки подтверждалось с помощью Эдинбургского теста для определения рабочей руки [15]. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом НЦН РАМН, получено информированное согласие от всех участников обследования.

Оборудование

Стимуляция проводилась при помощи подошвенного имитатора опорной нагрузки «Корвит» (см. рис. 1 на с. 21), разработанного группой ученых Института медико-биологических проблем РАМН (Москва), для имитации физиологического режима опоры на стопы в процессе ходьбы [21]. Было показано, что работа прибора приводит к активации механизмов локомоторных реакций и постуральной синергии при гипокинезии у космонавтов во время длительного пребывания в невесомости [22].

Имитатор состоит из блока управления, блока питания, МРТ-совместимых воздухопроводов и ортезов со встроенными в стельки пневмокамерами, закрепляющимися на ступнях обследуемого. Работа аппарата осуществляется по принципу создания пневмомеханического давления на соответствующие опорные зоны стопы с помощью пневмокамер, работающих в режимах реальных локомоций. Причем пневмокамеры вмонтированы в стельку таким образом, чтобы осуществлять стимуляцию участков ступней с максимальной плотностью проприорецепторов.

фМРТ парадигма

В течение одной сессии сканирования каждому испытуемому выполнялась парадигма (задание), которая была

заранее прорепетирована до начала исследования и непосредственно в комнате сканирования. Парадигма имела блочный дизайн, состоящий из 6 чередующихся блоков периода активации и периода покоя, продолжительностью по 38 сек каждый. Задание начиналось с периода покоя, во время которого любая стимуляция отсутствовала. Затем следовал период активации – стимуляции опорных зон стопы в режиме имитации медленной ходьбы с давлением на стопы 40 кПА и частотой 75 шагов/мин. Во время каждого блока были получены 10 серий изображений головного мозга. Общая продолжительность каждой парадигмы составляла 3 мин 53 сек, за которые было получено всего 60 серий изображений головного мозга.

Протокол сканирования

МРТ-данные были получены на МР томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 T Magnetom Avanto фирмы Siemens, Erlangen, Германия. Исследование начиналось со стандартного режима T2 турбо-спин эхо в аксиальной проекции для исключения патологических изменений вещества головного мозга. Для получения анатомических данных выполнялось исследование в режиме 3D-T1 градиентное эхо (T1-mpr) с получением набора из 176 сагиттальных срезов, покрывающих весь объем вещества мозга (время повторения (TR) – 1940 мс, время эхо (TE) – 3,1 мс, угол наклона – 15 град, матрица – 256x256 мм, толщина среза – 1,0 мм, размер воксела – 1x1x1 мм). Затем последовательно были получены 2 набора функциональных данных (для каждой из парадигм) в режиме T2*-градиентное эхо в аксиальной проекции (TR – 3800 мс, TE – 50 мс, угол наклона – 90 град, матрица – 64x64 мм, толщина среза – 3,0 мм, размер воксела – 3x3x3 мм, 36 срезов в серии). Каждый T2* режим включал в себя 60 измерений всего объема вещества мозга.

Анализ данных

Оценка полученных данных проводилась при помощи пакета для статистической обработки SPM5 (Wellcome Trust Centre of Neuroimaging, London, UK) отдельно для каждой парадигмы на этапе препроцессинга. Все объемы функциональных данных были выровнены относительно первого для коррекции движения испытуемого, после чего средний функциональный файл линейно корегистрировался с соответствующим анатомическим файлом с последующей пространственной нормализацией первого (3x3x3 мм) и второго (1x1x1 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 10x10x10 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) [10]. Для снижения артефактов от движения обследуемого параметры ригидной трансформации при выравнивании вводились в качестве регрессоров при статистической обработке первого уровня (для каждого испытуемого). При групповом анализе применялась модель со случайными уровнями факторов (Random Effects Model) с установленным порогом статистической значимости $p < 0,001$ (без коррекции)

для выявления значимых зон активации. В результатах представлены только зоны активации (кластеры) с $p_{\text{корректир}} < 0,05$ на кластерном уровне.

Результаты

Полученные результаты (групповые карты активации) для первой группы представлены в табл. 1 и на рис. 1.

При групповом анализе данных первой группы была выявлена активация сенсомоторной коры: в парацентральных долях (1, 2, 3, 4 поля Бродманна (ПБ), постцентральных извилинах (2 ПБ), нижних теменных долях (40

таблица 1: Зоны активации головного мозга в ответ на предъявляемую парадигму для нормы (групповой анализ, $p_{\text{корректир}} < 0,05$).

Локализация зоны активации	Поле Бродманна	Координаты			Т
		x	y	z	
Надкраевая извилина, L-IPL	40	-48	-33	27	8,32
Надкраевая извилина, R-IPL	40	51	-27	27	7,89
Постцентральная извилина, L	2	-60	-27	18	8
Постцентральная извилина, R	2	66	-21	30	6,7
Парацентральная доля, R-SM1	4+1,2,3	9	-36	69	7,16
Парацентральная доля, L-SM1	4+1,2,3	-12	-45	69	5,44
Островковая доля, L	13	-33	-27	15	5,89
Островковая доля, R	13	33	-24	15	4,12
Островковая доля, L		-36	-6	9	4,66
Верхняя лобная извилина, L и R-SMA	6	-9	-15	69	5,66
Средняя лобная извилина, L-DLPFC	9	-42	3	36	7,07
Ограда, R		36	-15	3	4,99
Передняя доля мозжечка, L		-18	-36	-24	4,47
Передняя доля мозжечка, R		15	-36	-27	4,15
Нижняя лобная извилина, L	45	-48	24	21	4,07

Примечание: R – правое полушарие большого мозга; L – левое полушарие большого мозга; SMA – дополнительная моторная кора; DLPFC – дорсолатеральная префронтальная кора; IPL – нижняя теменная доля; SM1 – первичная сенсомоторная кора, Т – уровень статистической значимости активации, x, y, z – координаты центра кластера активации в стандартном нормализованном стереотаксическом пространстве Монреальского неврологического института.

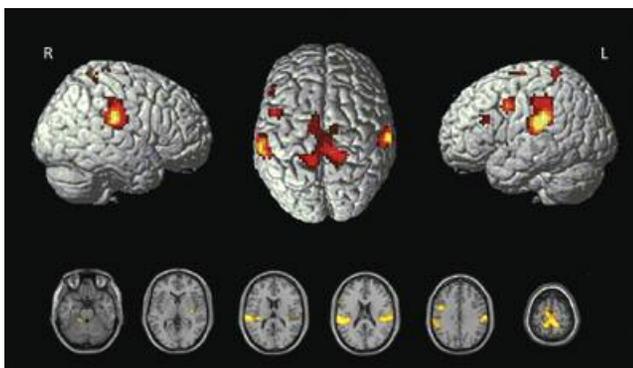


рис. 1: Зоны активации головного мозга для нормы (групповой анализ) при выполнении парадигмы, наложенные на объемное изображение головного мозга (вверху) и срезы в аксиальной проекции (внизу).

R – правое полушарие большого мозга, L – левое полушарие.

ПБ), верхних лобных извилинах (6 ПБ) с обеих сторон. Также отмечались зоны активации в обеих островковых долях (13 ПБ), в нижней лобной извилине слева (9 ПБ), мозжечке, ограде справа.

Чтобы оценить симметричность зон интереса – первичной сенсомоторной коры и дополнительной моторной коры SM1+SMA (в подавляющем большинстве случаев активация этих двух зон сливалась в единый кластер, и выделить каждую из зон отдельно не представлялось возможным) и вторичной ассоциативной сенсомоторной коры IPL – было проведено сравнение объемов зон активации и координат их центров. Для зоны SM1+SMA объем активации для правого и левого полушарий по группе составил 3132 [2214; 5859] и 2511 [1323; 4873,5] мм³ соответственно с количественным преобладанием активации справа. Однако при попарном сравнении достоверность различий не была подтверждена ($p > 0,05$). При попарном сравнении координат x, y и z в правом и левом полушариях достоверных различий для каждой из координат получено не было ($p > 0,05$) (для координаты x для левого полушария брался модуль значений). Из этого следует, что зона SM1+SMA в правом и левом полушариях расположена симметрично. Для зоны IPL объем активации для правого и левого полушарий по группе составил 2106 [999; 3942] и 3591 [1215; 4995] мм³ соответственно с количественным преобладанием активации слева. При попарном сравнении преобладание активации в левом полушарии было достоверным ($p = 0,02$). При попарном сравнении координат x, y и z в правом и левом полушариях достоверных различий для каждой из координат получено не было ($p > 0,05$) (для координаты x для левого полушария брался модуль значений). Из этого следует, что зоны IPL в правом и левом полушариях расположены симметрично, однако размеры зоны слева преобладают.

Во второй группе в зависимости от локализации зоны инфаркта были выделены две подгруппы: корково-подкорковой (КП), 9 пациентов, и подкорковой локализации (П), 9 пациентов.

При качественной оценке зон активации в ранний восстановительный период (рис. 2) в подгруппе КП практически отсутствует активация в пораженном полушарии и снижена активация зон SM1 и IPL в интактном полушарии, но отмечается активация большого количества зон ассоциативной коры (по сравнению с группой нормы); в подгруппе П активация присутствует в обоих полушариях, сопоставима или даже превосходит активацию в группе нормы. Для количественной оценки нами была выбрана зона интереса SM1+SMA; зона IPL в данном случае не сравнивалась, поскольку в норме ее активация в правом и левом полушариях достоверно различалась, а среди пациентов каждой из подгрупп зона инфаркта могла располагаться как справа, так и слева. В подгруппе КП средний объем активации зоны SM1+SMA в пораженном полушарии составил 594 мм³ (ниже нормы), в интактном – 3370 мм³ (сопоставимо с данными группы 1); в подгруппе П – 4826 мм³ в пораженном полушарии и 5063 мм³ – в интактном, что выше аналогичных показателей в норме.

Обсуждение

Основные характеристики локомоции, т.е. перемещения человека или животного в окружающей среде при помощи координированных движений конечности, так же как и

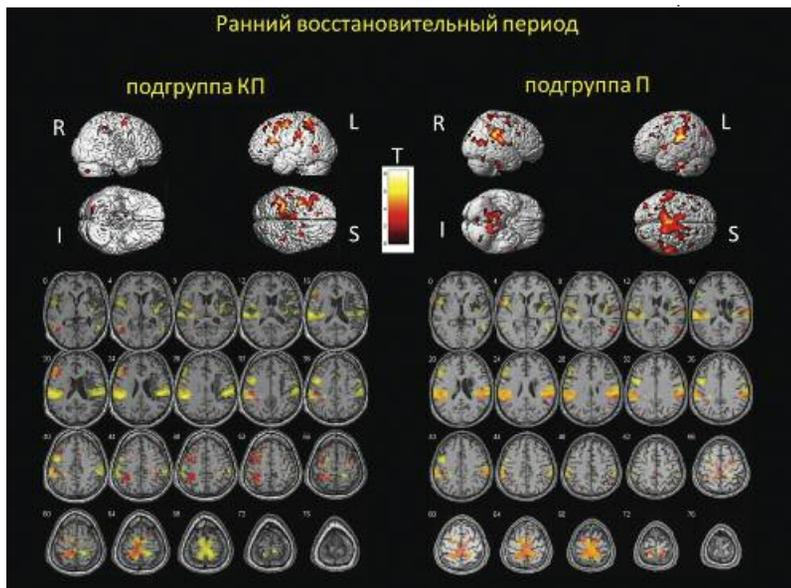


рис. 2: Зоны активации головного мозга пациентов при выполнении парадигмы в подгруппах с корково-подкорковой и подкорковой локализацией инфаркта.

Верхний ряд – зоны активации, наложенные на объемные изображения головного мозга. R – правое полушарие большого мозга; L – левое полушарие большого мозга; S – верхняя поверхность; I – нижняя поверхность; T – уровень статистической значимости кластера активации.

Нижний ряд: сопоставление зон активации для подгрупп КП и П (красный цвет), наложенных вместе с зонами активации группы добровольцев (желтый цвет) на аксиальные срезы головного мозга в едином стереотаксическом пространстве; зоны перекрытия показы оранжевым цветом. Цифрами указано расстояние в мм до среза относительно референтной плоскости (0) на уровне передней спайки мозга.

принятия и поддержания позы (позные функции), запрограммированы на уровне спинного мозга; однако у человека очень хорошо развит супраспинальный контроль спинальных генераторов шагания и поддержания позы: при потере супраспинального управления (например, при параличии с полным разрывом спинного мозга) человек, в отличие от низших млекопитающих, теряет способность к шагательным движениям [2]. Экспериментальных данных о роли коры полушарий большого мозга в локомоции мало, а поскольку именно двигательные функции чаще всего страдают при остром нарушении мозгового кровообращения у пациентов, это побудило нас к изучению корковых представительств этих функций при помощи подоживенного имитатора опорной нагрузки в условиях фМРТ. Конечно, подобным образом мы воссоздаем только один из компонентов двигательного процесса, однако известно, что проприоцептивные и кожные стимулы также влияют на локомоцию: они могут индуцировать и поддерживать шагательные ритмы [2].

С помощью разработанной нами парадигмы – стимуляции опорных зон стоп в режиме имитации медленной ходьбы – в группе добровольцев были локализованы участки активации головного мозга, схожие с данными классической нейрофизиологии и работами исследователей в области функциональной нейровизуализации [2, 13, 19, 31]. В режиме имитации медленной ходьбы участки активации первичной сенсорной коры (S1) являлись частью обширных двусторонних зон активации в парацентральных долях, включающих в себя и первичную моторную кору (M1), что доказывает действенность данной парадигмы для имитации именно активных движений. Важно отметить двустороннюю активацию 6 ПБ, к которому относится латеральная (премоторная) зона, которая в иностранной литературе часто обозначается как SMA (Supplementary Motor Area). Считается, что SMA активизируется при намерении выполнить действие (при этом само действие может и не последовать) и его прогнозировании [31], а также при стимуляции движения без его выполнения [25], что и происходило в нашем задании. Как следствие подобных функций SMA, в работах исследователей была продемонстрирована роль этой зоны в иницировании и прекращении процесса ходьбы [6, 20, 26].

Также была получена активация задних теменных областей, представляющих собой сложную ассоциативную кору, а именно – в области нижних теменных долек IPL (больше слева) (40 ПБ). Данные участки играют важную роль в оценке когнитивных стратегий и моторных программ, вовлеченных при последовательных движениях ногами [18, 24]. Причем в литературе отмечается тот факт, что активация нижней теменной доли при выполнении сложных двигательных актов у правой преобладает в левом полушарии [11], что подтверждается развитием двусторонней апраксии при повреждениях левого полушария большого мозга [7, 14]. Кроме того, отмечалась активация дорсолатеральной префронтальной коры (DLPFC) – (9, 46 ПБ). Эта ассоциативная зона представляет собой высший уровень планирования, организации и регулирования движения и играет важную роль в интеграции сенсорной и мнемонической информации, а также в процессах рабочей памяти. Двусторонняя активация островковой доли может быть связана с когнитивным контролем, координацией задания и включением рабочей памяти [8]. Кроме того, отмечается активация мозжечка, что связано с его контролем за тонусом любого двигательного акта и поддержанием тонуса и интеграцией соответствующих участков коры полушарий большого мозга, а также в осуществлении стереотипных движений [16].

Таким образом, при выполнении группой добровольцев разработанной нами парадигмы отмечается распространенная активация сенсомоторной коры, участвующей в осуществлении локомоции. Конечно, вполне закономерным является сомнение касательно того, что: а) парадигма – пассивная, следовательно, отражает только сенсорный компонент; б) не отражает реальную локомоцию, поскольку испытуемый лежит и не производит никаких движений. Чтобы разрешить первое сомнение, девяти здоровым добровольцам после получения данных фМРТ была проведена процедура навигационной транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) на аппарате NBS eXimia Nexstim. Аппарат позволяет проводить процедуру классической ТМС (с регистрации М-ответов), проецируя точку приложения магнитного поля на реальное МРТ пациента с точностью в 2 мм. В нашем исследовании проводили стимуляцию в зоне активации SM1 по данным фМРТ. Регистрирующие электроды накладывали с двух сторон на

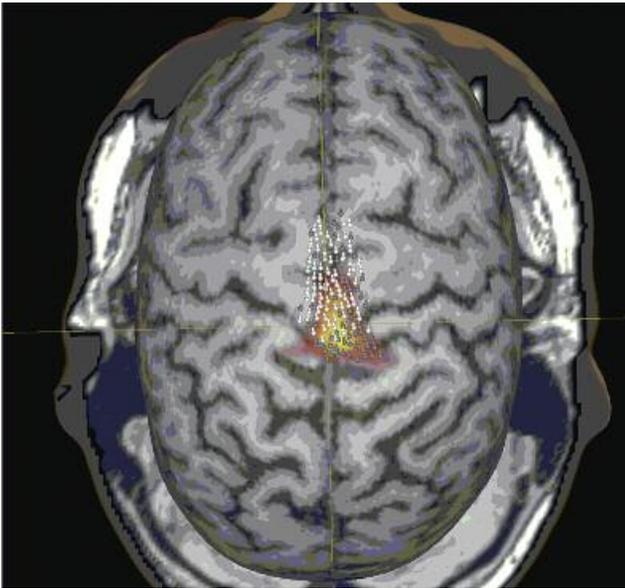


рис. 3: Приведены данные локализации точек стимуляции при ТМС одного из пациентов, наложенные на объемное изображение головного мозга поверх SM1 зоны активации фМРТ (красно-желтая). Белым цветом обозначены участки коры, при стимуляции которых получен значимый М-ответ от соответствующих мышц, серым цветом – участки коры, при стимуляции которых М-ответ не регистрировался.

основные мышцы, участвующие в локомоции: mm. gastrocnemius, soleus, tibialis anterior. В передних отделах предполагаемой по данным фМРТ зоны SM1 (рис. 3) при транскраниальном нанесении магнитного стимула был получен М-ответ (более 50 мкВ) от соответствующих мышц, что доказывает действенность нашей пассивной парадигмы для локализации зоны M1 при фМРТ.

Что касается второго вопроса относительно отображения реальной локомоции, доказано, что афферентация, возникающая при ритмичной стимуляции опорных зон стопы с частотой и нагрузкой, сопоставимыми с таковыми при реальной ходьбе, играет важную роль в поддержании супраспинального контроля [21, 22]; более того, полученные нами данные сопоставимы с данными других исследовательских групп, использовавших парадигмы с воображением ходьбы [6, 17–19, 24, 25, 28, 31] и самое главное – с данными ПЭТ-исследования сразу после процесса ходьбы [6]. Подобные подтверждения позволили нам применить парадигму у пациентов для оценки функционирования сенсомоторных сетей после перенесенного ОНМК.

Со времени начала применения фМРТ было проведено множество работ по изучению сенсомоторных систем головного мозга у здоровых пациентов, но существенно меньшее количество исследований проводилось у пациентов с двигательными нарушениями, в частности, у пациентов с инсультами, и практически отсутствуют данные об использовании у данной группы обследуемых локомоторных парадигм. Поэтому выделяемые паттерны фМРТ активации после развития инфаркта основаны на исследованиях движений верхних конечностей [3]. Однако полученные нами сведения на группе пациентов хорошо согласуются с этими данными, что позволяет говорить об универсальности процессов нейропластичности вне зависимости от

выбранной исследователем парадигмы. Так, в нашей работе в подгруппе с КП локализацией зоны инфаркта практически отсутствовала активация зон SM1 и IPL в пораженном полушарии (что может быть объяснено повреждением этих зон), был снижен объем аналогичных зон активации в противоположном полушарии, однако отмечалась выраженная активация премоторной коры как в интактном, так и отчасти в пораженном полушарии. Кроме того, отмечалось увеличение количества зон активации ассоциативной сенсомоторной коры в интактном полушарии. Данные изменения при КП локализации отмечаются и по данным литературы [4, 5, 9, 32] и могут объясняться тем фактом, что при ИИ с повреждением кортико-спинальных трактов (КСТ) выполнение даже простейших движений может приводить к вовлечению обширной межполушарной сети, поскольку даже такие задания воспринимаются мозгом как сложные. Поэтому вовлекается не только зона M1 в интактном полушарии, но и многочисленные ассоциативные зоны, также в норме включающиеся в ответ на сложные движения. Сторонники данной гипотезы приводят в пример исследования со здоровыми добровольцами, где появление активации в ипсилатеральном полушарии возникает во время выполнения сложных заданий или при работе недоминантной руки, указывая таким образом на некоторую межполушарную кооперацию [3].

В группе с П локализацией зоны инфаркта в нашей работе отмечалось увеличение объема активации зон SM1 в обоих полушариях, что также является характерным паттерном для субкортикальных инфарктов [4, 9]. Чрезмерная активация моторной коры на стороне поражения, отмечаемая при П локализации, может служить отражением обширного ее вовлечения при попытке выполнить задание, несмотря на повреждение КСТ. Следовательно, восстановление будет оптимальным, когда зона M1 не только сохранена структурно, что выявляется при подкорковых инфарктах по сравнению с корковыми, но и когда она не полностью разъединена. Что касается вовлечения зоны M1 в непораженном полушарии, существует мнение, что на ранних стадиях восстановления оно возникает вследствие вовлечения прямых (неперекрещивающихся) волокон КСТ с целью компенсировать их повреждение на стороне поражения [3].

Заключение

Как известно, раздражение опорных рецепторных зон играет существенную роль в организации тонических реакций мышечного аппарата, протекающих по типу рефлекторных гроссинергий; опорная афферентация вносит значительный вклад в обеспечение активности экстензорных моторных центров. В нашем исследовании была показана активация различных сенсомоторных и других зон коры под влиянием механической стимуляции опорных зон стопы при помощи аппарата «Корвит». При имитации медленной ходьбы было выявлено обширное вовлечение первичной и вторичной сенсомоторной коры, что может применяться для картирования этих зон в норме и патологии, а также для изучения механизмов нейропластичности у пациентов с двигательными и/или чувствительными дефицитами. Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Подошвенный имитатор опорной нагрузки «Корвит» может быть использован в фМРТ исследованиях для имитации локомоции как у здоровых людей, так и у пациентов с двигательным дефицитом.

2. Преимуществом отработанной нами парадигмы является автоматизация и объективизация стимуляции, которая проводится с постоянной силой и частотой и может быть воспроизведена многократно; задания требуют минимальной кооперации со стороны исследуемого.
3. Полученные нами зоны активации включают в себя как первичные моторные области, так и дополнительные зоны активации (SMA, нижняя париетальная доля, фронтальная премоторная кора), ответственные за

выполнение сложного локомоторного действия – ходьбы.

4. Для выявления возможностей фМРТ в прогнозировании исхода двигательного восстановления после ИИ, а следовательно, определения групп пациентов для различных нейрореабилитационных подходов, целесообразно динамическое фМРТ исследование в различные периоды ИИ, а также сопоставление полученных данных с клиническими данными и целостностью КСТ.

Список литературы

1. Бернштейн Н.А. О построении движений. М.: Медгиз, 1947: 107–144.
2. Физиология человека (в 3-х томах) под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса, 3-е изд. – М.: Мир, 2005, Т1: 157.
3. Calautti C., Baron J.-C. Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults. *Stroke*, 2003; 34: 1553–1566.
4. Cao Y., D'Olhaberriague L., Vikingstad E.M. et al. Pilot study of functional MRI to assess cerebral activation of motor function after poststroke hemiparesis. *Stroke*, 1998; 29: 112–122.
5. Cramer S.C., Moore C.I., Finklestein S.P., Rosen B.R. A pilot study of somatotopic mapping after cortical infarct. *Stroke*, 2000; 31: 668–671.
6. Crenna P., Frigo C. A motor programme for the initiation of forward-oriented movements in humans. *J. Physiol.*, 1991; 437: 635–653.
7. De Renzi E., Faglioni P., Sorgato P. Modality-specific and supramodal mechanisms of apraxia. *Brain*, 1982; 105 (2): 301–312.
8. Derrfuss J., Brass M., von Cramon D.Y. Cognitive control in the posterior frontolateral cortex: evidence from common activations in task coordination, interference control, and working memory. *NeuroImage*, 2004; 23(2): 604–612.
9. Dettmers C., Stephan K.M., Lemon R.N., Frackowiak R.S.J. Reorganization of the executive motor system after stroke. *Cerebrovasc Dis*, 1997; 7: 187–200.
10. 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.
11. Gerardin E., Sirigu A., Lehericy S. et al. Partially overlapping neural networks for real and imagined hand movements. *Cereb Cortex*, 2002; 10 (11): 1093–1104.
12. Golaszewski S.M., Siedentopf C.M., Baldauf E. et al. Functional magnetic resonance imaging of the human sensorimotor cortex using a novel vibrotactile stimulator. *NeuroImage*, 2002; 17: 421–430.
13. Golaszewski S.M., Siedentopf C.M., Koppelstaetter F. et al. Human brain structures related to plantar vibrotactile stimulation: A functional magnetic resonance imaging study. *NeuroImage*, 2006; 29: 923–929.
14. Heilman K.M., Rothi L.J., Valenstein E. Two forms of ideomotor apraxia. *Neurology*, 1982; 32 (4): 342–346.
15. Henry J.D., Crawford J.R. A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology*, 2004; 18 (2): 284–295.
16. Holmes G. The Croonian lectures on the clinical symptoms of cerebellar disease and their interpretation. *Lancet*, 1922; 1: 1177–1237.
17. Iseki K., Hanakawa T., Shinzaki J. et al. Neural mechanisms involved in mental imagery and observation of gait. *NeuroImage*, 2008; 41: 1021–1031.
18. Jackson P.L., Lafleur M.F., Malouin F. et al. Functional cerebral reorganization following motor sequence learning through mental practice with motor imagery. *NeuroImage*, 2003; 20 (2): 1171–1180.
19. Jahn K., Deutschlander A., Stephan T. et al. Brain activation patterns during imagined stance and locomotion in functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage*, 2004; 22: 1722–1731.
20. Jian Y., Winter D.A., Ishac M.G., Gilchrist L. Trajectory of the body COG and COP during initiation and termination of gait. *Gait Posture*, 1993; 1: 9–22.
21. Kozlovskaya I.B., Sayenko I.V., Sayenko D.G. et al. Role of support afferentation in control of the tonic muscle activity. *Acta Astronautica*, 2007; 60: 285–294.
22. Kozlovskaya I.B., Vinogradova O.V., Sayenko I.V. et al. New approaches to countermeasures of the negative effects of microgravity in long-term space flights. *Acta Astronautica*, 2006; 59: 13–19.
23. la Fougere C., Zwergal A., Rominger A. et al. Real versus imagined locomotion: A [18F]-FDG PET-fMRI comparison. *NeuroImage*, 2010; 50: 1589–1598.
24. Lafleur M.F., Jackson P.L., Malouin F. et al. Motor learning produces parallel dynamic functional changes during the execution and imagination of sequential foot movements. *NeuroImage*, 2002; 16 (1): 142–157.
25. Lotze M., Montoya P., Erb M. et al. Activation of cortical and cerebellar motor areas during executed and imagined hand movements: an fMRI study. *J Cogn Neurosci*, 1999; 11 (5): 491–501.
26. McFadyen B., Winter D.A. Anticipatory locomotor adjustments during obstructed human walking. *Neurosci. Res.*, 1991; 9: 37–44.
27. Mehta J.P., Verber M.D., Wieser J.A. et al. A novel technique for examining human brain activity associated with pedaling using fMRI. *Journal of Neuroscience Methods*, 2009; 179: 230–239.
28. Nair D.G., Purcott K.L., Fuchs A. Cortical and cerebellar activity of the human brain during imagined and executed unimanual and bimanual action sequences: a functional MRI study. *Brain Res Cogn Brain Res*, 2003; 15 (3): 250–260.
29. Penfield W., Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*, 1937; 60: 389–443.
30. Righini A., de Divitiis O., Prinster A. et al. Functional MRI: Primary motor cortex localization in patients with brain tumors. *J. Comp. Assist. Tomogr.*, 1996; 20 (5): 702–706.
31. Sacco K., Cauda F., Cerliani L. et al. Motor imagery of walking following training in locomotor attention. The effect of 'the tango lesson'. *NeuroImage*, 2006; 32 (3): 1441–9.
32. Seitz R.J., Hoflich P., Binkofski F. et al. Role of the premotor cortex in recovery from middle cerebral artery infarction. *Arch Neurol*, 1998; 55: 1081–1088.

Locomotion supraspinal control assessment in healthy people and stroke patients with the use of passive motor fMRI paradigm

E.I. Kremneva, L.A. Chernikova, R.N. Konovalov, M.V. Krotenkova, I.V. Saenko, I.B. Kozlovskaya, A.V. Chervyakov

*Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences;
SSC RF Institute of biomedical problems, Russian Academy of Sciences (Moscow)*

Key words: fMRI, paradigm, locomotion, stroke

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) is widely applicable for sensorimotor cortex mapping in human. The most challenging fMRI task for researchers is the assessment of locomotion. The aim of our study was to design of a passive motor fMRI paradigm for assess supraspinal control of the skill of walking in normal subjects and in patients with motor neurologic deficit after ischemic stroke. We conducted fMRI in two groups of human subjects: first group – 19 healthy subjects (10 females and 9 males, mean age = 38 [31,5; 60] years), second group – 18 ischemic stroke patients in early recovery period (first 6 months) (6 females, 12 males, mean age = 55,5 [45,5; 64,5] years) with severe and moderate (mean Fugl-Meyer scale score = 22 [15; 28]). The protocol consisted of blocked-design paradigm: plantar stimulation by imitation of slow walking vs rest. Individual and group activation patterns were analyzed using statistical package SPM5. A significant

activation ($p_{correct} < 0.05$ at cluster level) in first group was observed in the primary and secondary sensorimotor cortex, premotor and dorsolateral prefrontal cortex, in insula. Due to lesion localization second group was subdivided into cortical-subcortical (CS) and subcortical (S) subgroups. In CS subgroup there was reduce of activation size, more prominent in the affected hemisphere, whereas in S subgroup the extension of activation regions in both hemispheres was revealed, comparing to group 1. It was demonstrated that our passive motor fMRI paradigm of walking imitation with the use of plantar load imitator Korvit can be used to localize the sensorimotor brain areas involved in locomotion in both healthy people and patients. Concerning stroke patients, such an approach can help in understanding the mechanisms of supraspinal control of the skill walking and optimal rehabilitation strategy.

Контактный адрес: Кремнева Елена Игоревна – асп. отделения лучевой диагностики ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН. Москва, 125367, Волоколамское ш., д. 80, тел.: +7 916-163-38-48, e-mail: moomin10j@mail.ru

Черникова Л.А. – зав. отделением нейрореабилитации и физиотерапии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Коновалов Р.Н. – старш. науч. сотр. отделения лучевой диагностики ФГБУ «НЦН» РАМН;

Кротенкова М.В. – зав. отделением лучевой диагностики ФГБУ «НЦН» РАМН;

Саенко И.В. – старш. науч. сотр. отдела сенсомоторной физиологии и профилактики
ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем» РАН;

Козловская И.Б. – зав. отделом сенсомоторной физиологии и профилактики
ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем» РАН;

Червяков А.В. – мл. науч. сотр. отделения нейрореабилитации и физиотерапии ФГБУ «НЦН» РАМН.

АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Антигипоксанта и антиоксиданта, применяющийся в комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция).**
- **Диабетическая полиневропатия.**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия.**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения).**

Сочетается с применением наружных форм Актовегина: 20% гель, 5% крем, 5% мазь.

Краткая информация по медицинскому применению препарата Актовегин:

Регистрационные номера: ПН 14635/01 от 26.02.08; ПН 014635/01 от 19.11.10; ПН 014635/04 от 19.12.07; ПН 014635/04 от 26.11.10; ПН 14635/03 от 19.12.07; ПН 14635/03 от 11.01.10; ПН 14635/03 от 18.10.10; ПН 014635/02 от 14.03.08. Торговое название – Актовегин. Активное вещество: депротеинизированный гемодериват крови телят.

Формы выпуска: раствор для инъекций – 40 мг/мл, ампулы по 2 мл, 5 мл, 10 мл; раствор для инфузий – 4 мг/мл и 8 мг/мл в растворе натрия хлорида 0,9% 250 мл; 4 мг/мл в растворе декстрозы 250 мл. **Показания:** метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция); периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); заживление ран (язвы различной этиологии, трофические нарушения, пролежни, ожоги, нарушения процессов заживления ран); профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к препарату Актовегин или аналогичным препаратам, декомпенсированная сердечная недостаточность, отёк лёгких, олигурия, задержка жидкости в организме. С осторожностью: гиперхлоремия, гипернатриемия. Побочное действие: аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи, гипертермия) вплоть до анафилактического шока. В связи с возможностью возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить тест – 2 мл до начала инъекции, инфузии. **Способ применения и дозы:** до 5 мл возможно внутримышечное введение, от 200 до 2000 мг (250–500 мл) вводят внутривенно капельно медленно (2 мл/мин). В таблетках – по 1–2 таблетки 3 раза в сутки перед едой. Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов каждого конкретного заболевания. Продолжительность лечения зависит от индивидуального назначения. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.

Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru

www.nycomed.ru



XIX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

23 - 27 апреля 2012 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

- Реформирование здравоохранения. Основные вопросы
- Порядок, стандарты и качество оказания медицинской помощи больным
- Новые методы диагностики и фармакотерапии основных заболеваний человека
- Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике болезней детского возраста
- Стандарты и алгоритмы диагностики и лечения инфекционных болезней у детей и взрослых
- Медикаментозная терапия неотложных состояний
- Вопросы восстановительной медицины
- Персонализированная медицина и лечение редких болезней
- Генетические аспекты болезней человека
- Биомедицина
- Современные информационные технологии в системе образования врачей

Организационные формы: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, Школы для практикующих врачей, Конкурсы научных работ молодых ученых, Конкурс студенческих научных работ

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология Пульмонология (междисциплинарная Школа)
- Гастроэнтерология
- Гепатология
- Химиотерапия и антибиотики
- Инфекционные болезни
- Эндокринология
- Клиническая фармакология
- Стоматология (для врачей общей практики)
- Наркология
- Педиатрия (оказание догоспитальной помощи)
- Гематология (клиническая гемостазиология)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Стоматология
- Клиническая фармакология
- Провизор

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В рамках Конгресса проходит Выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К Конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XIII выпуск).

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01. 09. 11	30. 12. 11
Тезисы	01. 09. 11	15. 12. 11
Конкурсные работы	01. 09. 11	20. 01. 12
Регистрационные карты	01. 09. 11	13. 04. 12
Заявки на участие в Выставке	01. 09. 11	16. 03. 12

КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)
Тел: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)
E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)
reg@medlife.ru (регистрационные карты)
trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)
stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт Конгресса: <http://www.medlife.ru>

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»



антидепрессант **ФЕВАРИН®**

Первый среди Селективных Ингибиторов
Обратного Захвата Серотонина



Верни жизни краски, чувствам – контроль!

- Лечение депрессий, обсессивно-компульсивных расстройств
- Противотревожный эффект^{1,2}, улучшение сна^{3,4}, влияние на метаболизм мелатонина⁵
- Применение у пожилых пациентов с соматической патологией^{4,6}, детей старше 8 лет и подростков с ОКР

[1] Hock C. *Psychopharmacology Bulletin*, 1996;32:255-257. [2] Bora J. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2005; Dec; 1 (4): 289-296. [3] Oakley J. et al. *Human Psychopharmacol*, 2002;16(3):279-284. [4] Wessberg H.G. et al. *Int J Clin Pract*, 2006; Apr; 60 (4): 482-291. [5] Harter S. et al. *Journal Psychopharmacol*, 2001;15(1):167-174. [6] Jaspersen E. et al. *Prescr Case Psychiatry*, 1997;3: 9: 15-18.

ФЕВАРИН® (флуоксамин). Регистрационный номер: П № 013262/01. Таблетки содержат флуоксамин малеат по 50 или 100 мг. Фармакотерапевтическая группа: антидепрессант. Фармакологическое действие: селективный ингибитор обратного захвата серотонина. Показания: депрессия различного генеза; обсессивно-компульсивные расстройства. Противопоказания: 1. Одновременный прием с тизанидином и ингибиторами моноаминоксидазы (ингибиторы MAO). Лечение флуоксамином может быть начато: через 2 недели после прекращения приема необратимого ингибитора MAO; на следующий день после прекращения приема обратимого ингибитора MAO. Промежуток времени между прекращением приема флуоксамина и началом терапии любым ингибитором MAO должен составлять, как минимум, 1 неделю. 2. Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому эксципиенту. С осторожностью: печеночная и почечная недостаточность, судороги в анамнезе, эпилепсия, пожилой возраст, склонность к кровотечениям (тромбоцитопения), беременность. Способ применения и дозы: Депрессии (взрослые): рекомендуемая стартовая доза для взрослых составляет 50 или 100 мг (однократно, вечером) с постепенным повышением дозы до уровня эффективной суточной (составляющей обычно 100 мг), которая подбирается индивидуально в зависимости от реакции пациента на лечение. Суточная доза может достигать 300 мг. Обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР) (взрослые): рекомендуемая стартовая доза составляет 50 мг препарата в день в течение 3-4 дней. Эффективная суточная доза составляет от 100 до 300 мг. Суточные дозы свыше 150 мг рекомендуются распределять на 2 или 3 приема. ОКР (дети старше 8 лет и подростки): начальная доза составляет 25 мг/сут. на один прием. Поддерживающая доза - 50-200 мг/сут. При лечении ОКР у детей в возрасте от 8 до 18 лет суточная доза не должна превышать 200 мг. Лечение пациентов с печеночной или почечной недостаточностью следует начинать с низких доз под строгим врачебным контролем. Побочные действия: тошнота, рвота, диспепсия, тремор, тахикардия, повышенное потоотделение. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Информация для медицинских работников, не для пациентов.

ООО «Эбботт Продактс»
119334, Москва,
ул. Вавилова, 24
Телефон (495) 411 69 11,
факс (495) 411 69 10
www.abbott-products.ru



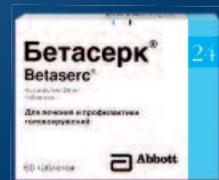
Бетасерк®

ВЕРТИГОЛИТИК ВЫСШЕЙ ПРОБЫ



Краткая информация по применению препарата Бетасерк® (бетагистин). Регистрационный номер: ЛС-000268. Таблетки содержат бетагистина дигидрохлорид 24 мг. Фармакологические свойства: Бетасерк® является агонистом H1-гистаминовых рецепторов сосудов внутреннего уха и антагонистом H3-гистаминовых рецепторов вестибулярных ядер ЦНС; улучшает кровообращение в сосудистой полоске внутреннего уха; дозозависимо снижает генерацию потенциалов действия в нейронах латеральных и медиальных вестибулярных ядер. Показания к применению: синдром Меньера, характеризующийся следующими основными симптомами: головокружение (сопровождающееся тошнотой/рвотой); снижение слуха (тугоухость); шум в ушах. Симптоматическое лечение вестибулярного головокружения (вертиго). Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности. С осторожностью: при лечении больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе. Пациенты с феохромоцитомой и бронхиальной астмой в период лечения должны регулярно наблюдаться у врача. Способ применения и дозы: внутрь, во время еды. Доза препарата для взрослых составляет 48 мг бетагистина в день. Бетасерк® 24 мг следует принимать по 1 таблетке 2 раза в день. Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью не требуется. Имеются данные о том, что назначение лечения в начале заболевания предотвращает его прогрессирование и/или потерю слуха на более поздних стадиях. Побочные действия: тошнота и диспепсия; умеренные расстройства, такие как рвота, боли в области желудочно-кишечного тракта, вздутие живота; реакции гиперчувствительности, такие как ангионевротический отек, крапивница, зуд и сыпь, в том числе сообщалось об анафилактической реакции. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ



ООО «Эбботт Продактс»
119334, Москва,
ул. Вавилова, 24
тел.: (495) 411 69 11,
факс: (495) 411 69 10
www.abbott-products.ru



24 КАРАТА ЧИСТОЙ ОРИГИНАЛЬНОСТИ

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений и гепарин-индуцированная тромбоцитопения у больного с острой воспалительной полиневропатией (синдромом Гийена-Барре)

М.А. Пирадов, В.М. Городецкий, Ю.В. Рябинкина, Г.М. Галстян, А.А. Хорошун

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН;

Гематологический научный центр Минздрава России (Москва)

Представлено описание иммунологически подтвержденного клинического случая тяжелой тромбоцитопении у мужчины 61 года с синдромом Гийена-Барре (СГБ), возникшей в результате применения прямых антикоагулянтов с целью лечения венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Клиническая картина основного заболевания характеризовалась наличием острого вялого грубого тетрапареза, на фоне которого у больного развились множественные эмболоопасные тромбозы глубоких вен голени. В результате терапии прямыми антикоагулянтами отмечалось улучшение УЗ-картины вен нижних конечностей, вместе с тем – прогрессирующее снижение числа тромбоцитов крови и развитие геморрагического синдрома. Данных за коагулопатию потребления при исследовании факторов свертывания крови получено не было. Показатели миелограммы исключали онкологическое заболевание кроветворной системы. Учитывая сроки развития тромбоцитопении, а именно – 10-е сутки от начала терапии прямыми антикоагулянтами, было выполнено исследование антител к комплексу гепарин-тромбоцитарный фактор 4 (PF4), показавшее положительный результат. После отмены фраксипарина и проведения плазмафереза в небольшом объеме с целью элиминации аутоантител состояние больного улучшилось. Представленное наблюдение демонстрирует, что применение препаратов, направленных на коррекцию патологии системы свертывания крови, может само по себе спровоцировать развитие более тяжелых гемореологических нарушений и требует регулярного контроля всех показателей гемостаза.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, гепарин-индуцированная тромбоцитопения, синдром Гийена-Барре

Введение

В последние годы в литературе периодически освещаются проблемы применения прямых антикоагулянтов у пациентов, находящихся в критических состояниях различного генеза [2]. Это связано как с широким распространением данных препаратов в различных областях медицины и накоплением опыта клинических наблюдений, так и с внедрением новых методик лабораторных исследований. Среди подобных сообщений особое место занимает информация о различной патологии системы свертывания крови, обусловленной приемом лекарственных средств и имеющая фатальные последствия. В 1949 г. Акройд сообщил об остро развившейся тромбоцитопенической пурпуре у пациента, получавшего седативный препарат седормид. У всех, кто принимал этот препарат ранее, развивалась повышенная чувствительность к нему. В настоящее время этот вариант индуцированной лекарствами иммунной тромбоцитопении признан классическим. В 1973 г. Родес, Диксон и Силвер описали тромбоцитопению и тромбоз, развившиеся неделю спустя после начала лечения гепарином, причем

признаки иммунного патогенеза были очевидны [1]. В настоящее время прямые антикоагулянты широко используются в отделениях интенсивной терапии для лечения и профилактики различных заболеваний и осложнений. Однако не следует забывать и о серьезных побочных эффектах этих препаратов, применение которых требует тщательного мониторинга. Приводим описание случая тяжелой гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) у больного с синдромом Гийена-Барре, обусловленной применением антикоагулянтов, назначенных с целью профилактики ВТЭО.

Описание наблюдения

Больной Г., 61 года, находился в отделении реанимации и интенсивной терапии Научного центра неврологии РАМН с 28.05.2010 по 09.06.2010 и с 15.06.10 по 15.07.10, а также в отделении реанимации Гематологического научного центра с 09.06.2010 по 15.06.2010.

Анамнез заболевания. В середине мая 2010 г. перенес острую респираторную вирусную инфекцию. Через 2-3 дня появи-

лись колющие боли в стопах, онемение кистей рук, прогрессирующая слабость в кистях и стопах. На 7-е сутки заболевания перестал ходить. Госпитализирован в больницу по месту жительства. На 12-е сутки заболевания переведен в ОРИТ НЦН РАМН.

Сопутствующие заболевания: глаукома.

При поступлении: предъявляет жалобы на слабость в руках и ногах, наиболее выраженную в дистальных отделах конечностей, нарушение ходьбы, самообслуживания, онемение кистей рук, голеней и стоп, учащенное сердцебиение и одышку при физической нагрузке. Общее состояние средней тяжести. Температура тела нормальная. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Число дыханий (ЧД) в покое 20 в 1 мин. После небольшой физической нагрузки ЧД до 35 в 1 мин. При аускультации легких дыхательные везикулярные, проводится во все отделы, хрипов нет. АД 150/90 мм рт. ст. Пульс ритмичный, 85 ударов в мин. Тоны сердца звучные, ритмичные. Остальные системы органов – без патологии.

Неврологический статус: сознание ясное. Сглажена правая носогубная складка, определяется слабость mm. orbicularis oris et nasalis dextri. Грубый, преимущественно дистальный тетрапарез со снижением мышечного тонуса. Самостоятельно с трудом садится в постели. Сухожильные и периостальные рефлексы на руках и ногах не вызываются, патологических рефлексов нет. Болевая чувствительность умеренно расстроена по типу «перчаток» и «носков», тактильная – снижена в стопах. Вибрационная гипестезия в пальцах рук и с уровня коленных суставов. Суставно-мышечное чувство нарушено в пальцах ног. Тазовые функции контролирует. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) 84% от должных величин. NIS (Neuropathy Impairment Score) 119,5 баллов, САШ (Североамериканская шкала двигательного дефицита) IV стадия.

Дополнительные методы исследования, течение заболевания, лечение.

Электронейромиография (28.05.2010, 12-е сутки заболевания): генерализованное сенсорно-моторное невральное поражение аксонально-демиелинизирующего типа.

Исследование цереброспинальной жидкости (31.05.2010, 15-е сутки заболевания): цитоз – 2/3, белок – 0,3 г/л.

ДС вен нижних конечностей (01.06.2010, 16-е сутки заболевания): острый тромбоз глубоких вен голеней обеих нижних конечностей.

Анализ крови на кислотно-щелочное равновесие (КЩР) (28.05.2010, 12-е сутки заболевания): pH – 7,430, pCO₂ – 32 мм рт. ст., BE – 2,0, pO₂ – 64 мм рт. ст., HbO₂ – 93.

Клинический анализ крови (31.05.2010, 15-е сутки заболевания): Hb – 162 г/л, эритроциты – 5,4x10¹²/л, цв. показатель – 0,9, тромбоциты – 209,0x10⁹/л, лейкоциты – 12,2x10⁹/л, нейтрофилы: палочкоядерные – 1%, сегментоядерные – 72%, эозинофилы – 0%, базофилы – 0%, лимфоциты – 19%, моноциты – 8%, СОЭ – 10 мм/ч.

Коагулограмма (31.05.2010, 15-е сутки заболевания): гематокрит – 46%, фибриноген – 6,872 г/л, протромбиновое время – 12,8 сек, протромбиновый индекс – 86,3%, МНО

– 1,070, АЧТВ – 19,7 сек, Б-фибриноген – резко положительный, Д-димеры >3,0 мкг/мл, антитромбин III – 109%.

Результаты прочих исследований (электролитного состава крови, цереброспинальной жидкости, общего анализа мочи и содержания порфибилиногена) были в норме. Осмотр терапевта не выявил патологии. Эндокринологом на основании осмотра и лабораторных данных был поставлен диагноз: сахарный диабет 2 типа, впервые выявленный, субкомпенсация.

Лечение: курс программного плазмафереза, на фоне которого отмечена положительная неврологическая динамика (9000 мл плазмы удалено за курс с 01.06.10 по 07.06.10, гепарина введено 60 000Ед за 3 операции плазмафереза); профилактика ВТЭО: низкомолекулярный гепарин (фраксипарин) в дозе 0,6 мл/сут п/к, эластическая компрессия нижних конечностей.

На 16-е сутки заболевания при динамическом УЗ-исследовании вен нижних конечностей у больного были выявлены острые неэмбологенные тромбозы глубоких вен голеней, при ЭХО-КГ – признаки легочной гипертензии 1 степени. Доза фраксипарина увеличена до 1,2 мл/сут. Вечером того же дня у больного внезапно развился эпизод тахипноэ до 40 в 1 мин., тахикардия – до 100 уд/мин, АД 125/85 мм рт. ст., ЖЕЛ 73% от должная ЖЕЛ (ДЖЕЛ). На 17-е сутки заболевания при проведении КТ органов грудной клетки в режиме ангиографии выявлены признаки тромбоэмболии ветвей легочной артерии. В тот же день установлен временный каво-фильтр в нижнюю полую вену, продолжена терапия фраксипарином в дозе 1,2 мл/сут. На фоне проводимого лечения отмечалось постепенное уменьшение числа тромбоцитов крови. На 21-е сутки заболевания отмечался подъем температуры тела до 40,0° С. В посевах крови выявлена бактериемия. При УЗ-исследовании селезенки – спленомегалия. Начата антибактериальная терапия. На 22-е сутки заболевания проведен очередной сеанс плазмафереза. На 23-сутки появилась генерализованная петехиальная геморрагическая сыпь, имеющая сливной характер; выявлено снижение тромбоцитов до 31x10⁹/л; отмечено нарастание дыхательной недостаточности – увеличение ЧД до 40 в минуту, pO₂ – 58,0 мм рт. ст., pCO₂ – 42,5 мм рт. ст. при инсуффляции кислорода со скоростью 3 л/мин; ЖЕЛ снизилась до 56% от должных величин. Были отменены препараты, способные угнетать гемопоэз (линезолид, кансидас, эторикокиб). Пациент консультирован гематологом, для дообследования и лечения на 24-сутки основного заболевания переведен в Гематологический научный центр МЗСР РФ, где проводился дифференциальный диагноз между потреблением тромбоцитов на фоне сепсиса, иммунной тромбоцитопенией и гепарин-индуцированной



рис. 1: Геморрагическая сыпь при тромбоцитопении.

тромбоцитопенией. Учитывая отсутствие признаков коагулопатии потребления (МНО – 0,870, протромбиновый индекс – 126%, антитромбин III – 92%, протеин С – 82%, протеин S – 127%, фактор VIII – 207%), септическое потребление тромбоцитов было исключено. При исследовании миелограммы данных за опухолевое заболевание системы крови не получено, продукция тромбоцитов сохранена. Больному проведен анализ крови на наличие антител к комплексу гепарин-тромбоцитарный фактор 4, который оказался положительным.

Таким образом, причиной развития у больного тромбоцитопении с выраженными кожными проявлениями явилась специфическая неблагоприятная реакция на прямые антикоагулянты, так называемая гепарин-индуцированная тромбоцитопения.

Гепарин был отменен, начата терапия селективным ингибитором фактора Ха (фондапаринукс) в дозе 5 мг/сут. С целью элиминации антител к гепарину проведен один сеанс плазмафереза с удалением 900 мл плазмы. На фоне проводимого лечения состояние больного улучшилось, проявления кожного геморрагического синдрома регрессировали, количество тромбоцитов возросло до $130 \times 10^9/\text{л}$. Для дальнейшего лечения основного заболевания больной был переведен в ОРИТ НЦН РАМН.

Обсуждение

Настоящее сообщение демонстрирует трудности ведения больных в критических состояниях, обусловленные не только осложнениями основного заболевания, но и последствиями проводимой медикаментозной терапии.

Иммунная ГИТ – это одна из наиболее неблагоприятных в клинической медицине реакций на препарат, требующая не только систематического, но и комплексного контроля состояния пациента [2].

Частота гепарин-индуцированной тромбоцитопении заметно варьирует, главным образом в зависимости от использованного гепарина и длительности его применения. В среднем ГИТ происходит в 8–10 раз реже, если применяются низкомолекулярные гепарины, а не нефракционированные [2]. Парадоксально, но, несмотря на снижение числа тромбоцитов и применение гепарина, у пациентов с этим синдромом повышается риск тромбоза [9].

Клиническое значение имеет ГИТ II типа, в основе которой – иммунная реакция, приводящая к активации и агрегации тромбоцитов с высвобождением веществ с прокоагулянтной активностью, а также активации эндотелия с образованием тканевого тромбопластина. Подобная стимуляция свертывающей системы крови значительно повышает риск тромбообразования, поэтому тромбоцитопения и наличие тромбозов определяют клиническую картину и исход заболевания.

Типичные клинические проявления ГИТ – это падение числа тромбоцитов, которое начинается спустя 5–10 дней после начала курса гепарина. Среднее снижение их числа составляет $60 \times 10^9/\text{л}$. Примерно у 80% пациентов наименьшее число тромбоцитов находится в пределах от 20 до $150 \times 10^9/\text{л}$, примерно у 10% пациентов число пластинок составляет менее 20 или более $150 \times 10^9/\text{л}$.

Как было отмечено выше, ГИТ – это иммунное опосредованное нарушение, при котором применение гепарина приводит к формированию гепарин-зависимых антител, распознающих «собственный» протеин, фактор тромбоцитов 4, обычно обнаруживаемый в тромбоцитарных гранулах. Когда полимолекулярные комплексы гепарина, PF4 и антитела класса IgG формируются на поверхности кровяных пластинок, фрагменты антител ГИТ взаимодействуют с определенными рецепторами тромбоцитов, что приводит к активации последних. За исключением этой активации, антитела ГИТ вызывают гиперкоагуляцию, что показано *in vivo* повышенным уровнем молекулярных маркеров продуктов тромбина.

Также у 5–10% пациентов происходит уменьшение фибриногена, указывающее на декомпенсацию диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Активация коагуляции происходит в результате прокоагулянтных изменений мембраны тромбоцитов. Более того, исследования *in vitro* показывают, что антитела ГИТ вызывают повреждение и выработку тканевого фактора эндотелиальными клетками и моноцитами. Если эти механизмы запускаются, протромботический риск сохраняется от нескольких дней до нескольких недель даже после прекращения применения гепарина. Кроме того, антитела ГИТ не обязательно повторно вырабатываются при последующем применении гепарина [5, 7].

ГИТ-ассоциированный тромбоз происходит у основной массы пациентов с серологически-подтвержденной гепарин-индуцированной тромбоцитопенией. Риск тромбоза варьирует от 30 до 50% у пациентов с незначительной тромбоцитопенией, до 90% – у пациентов с тяжелой тромбоцитопенией и ДВС. Венозные тромбозы преобладают над артериальными (соотношение 4:1), с глубокими венозными тромбозами и эмболией легких, как наиболее частыми последствиями. Артериальные тромбозы, вовлекающие большие артерии ног, также относительно частые. Другие осложнения включают инсульт, острый инфаркт миокарда, тромбоз мезентериальных сосудов и т.д. Необычным, но важным последствием ГИТ является геморрагический некроз надпочечников, который может быть двусторонним и приводит к острой или хронической надпочечниковой недостаточности.

В настоящее время применяют методы лабораторной диагностики ГИТ, однако клинические данные являются основными при установлении диагноза.

Иммуно-ферментный анализ – метод выявления антител ГИТ против PF4-зависимого антигена – все чаще используется для подтверждения или исключения диагноза ГИТ [6, 8]. В «промышленном масштабе» на сегодняшний день есть два вида исследования: тест, представленный на рынок Diagnostica Stago (Франция), для определения антител против комплексов PF4/гепарин, и тест от GTI (Брукфильд, штат Висконсин, США) использует PF4, связанные с поливинилсульфонатом. Оба исследования определяют антитела IgG, IgM и IgA; однако это не может быть преимуществом, т.к. антитела ГИТ класса IgG объясняет большинство случаев [4]. Это помогает понять большую специфичность методов определения точной активации тромбоцитов при клинически значимых антителах ГИТ.

Увеличивающееся число подтвержденных случаев ГИТ показывает, что отмена гепарина часто не несет успеха при

предотвращении тромбоза у пациентов с изолированной ГИТ. Таким образом, формируется мнение, что гепарин должен быть заменен на альтернативную антикоагулянтную терапию у больных с ГИТ.

Представленное наблюдение дает повод для поиска более безопасных средств антитромботической терапии. Прекращение терапии гепарином, как уже говорилось, не предотвращает дальнейшее развитие тромбоза, что делает необходимым ингибирование тромбина или его дегенерацию посредством быстро действующих негепариновых антикоагулянтов. Антикоагуляция кумарином (варфарином) существенно увеличивает риск тромбоза, вызывая гангрену конечностей и кожные некрозы, поэтому противопоказана в острой тромбоцитопенической фазе. Среди альтернативных

препаратов – аргатробан, лепирудин (одобрены FDA – Food and Drug Administration – и рекомендованы), данапароид (в США не используется, но применяется в континентальной Европе, Канаде, Австралии), бивалирудин фондапаринукс. В нашем случае применялся последний препарат, однако и он в виду отсутствия соответствующих исследований не может пока быть однозначно рекомендован для лечения ГИТ.

В заключение еще раз следует подчеркнуть, что причиной развития тромбоцитопении может быть проводимая по различным показаниям антикоагулянтная терапия, об осложнениях которой должен быть информирован каждый врач, назначающий прямые антикоагулянты.

Список литературы

1. Артамонов Р. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения. По материалам «New England Journal of Medicine». Медицинская газета 2 июля 2010 г.
2. Барыхин Н.И., Чумаков А.А., Барыхин Е.Н., Багракова С.В. Рецидивы венозных тромбозов у больных с флеботромбозом нижних конечностей при лечении гепарином. www.it_medical.ru
3. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения: механизмы развития, профилактика, лечение. Часопис, № 4 (18) VII–VIII 2000 г.
4. Lindhoff-Last E., Gerdson F., Ackermann H., Bauersachs R. Determination of heparin-platelet 4-IgG antibodies improves diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2001; 113: 886–900.
5. Potzsch B., Klovekorn W.P., Madlener K. Use of heparin during cardiopulmonary bypass in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia (Letter). *N Engl J Med* 2000; 343: 515.
6. Warkentin T.E., Greinacher A. Laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin T.E., Greinacher A. (Eds.). *Heparin-induced Thrombocytopenia*, 2nd ed. New York: Marcel Dekker, Inc., 2001: 231–269.
7. Warkentin T.E., Kelton J.G. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1286–1292.
8. Warkentin T.E. Laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis* 2000; 10: 35–45.
9. Warkentin T.E., Levine M.N., Hirsh J. et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330–1335.

Prevention of venous thromboembolic complications and heparin-induced thrombocytopenia in patient with acute inflammatory polyneuropathy (Guillain-Barre syndrome)

M.A. Piradov, V.M. Gorodetsky, Y.V. Ryabinkina, G.M. Galstyan, A.A. Khoroshun

*Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences;
Research Center of Hematology, Ministry of Health and Social Development (Moscow)*

Key words: venous thromboembolic complications, heparin-induced thrombocytopenia, Guillain-Barre syndrome

The case of severe thrombocytopenia caused by direct anticoagulant therapy, immunologically confirmed in patient with Guillain-Barre syndrome, is presented. The clinical presentation was characterized by acute peripheral tetraparesis, accompanied by multiple embologenic thrombosis in deep venous system of shanks. As a result of direct anticoagulant treatment, improvement of ultrasonic image was demonstrated. At the same time the decay of the thrombocytes level and development of haemorrhagic syndrome were observed. The assay of coagulation factors didn't demonstrate consumption coagulopathy. The results of the bone marrow exam-

ination excluded the oncological process in haematopoietic system. Considering that the thrombocytopenia developed exactly 10 days after the onset of the direct anticoagulant therapy, the analysis of the antibodies to the platelet factor 4/heparin complex was performed; the result was positive. Withdrawal of fraxiparine and implementation of plasmapheresis to eliminate the antibodies improved the patient's condition. The presented case demonstrates the necessity of regular control of all parts of haemostasis, because treatment with remedies intended to correct the coagulation system may cause itself strong hemorheological disorders.

Контактный адрес: Хорошун Анна Александровна – врач-невролог лаб. клинической нейрофизиологии ФГБУ «Научного центра неврологии» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-22-08, факс 490-22-10; e-mail: neuro-ka@mail.ru.

Пирадов М.А. – зам. директора по научной работе ФГБУ «НЦН» РАМН;

Городецкий В.М. – зам. директора по научной работе Гематологического научного центра Минздравсоцразвития РФ, директор НИИ переливания крови;

Рябинкина Ю.В. – старш. науч. сотр. реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Галстян Г.М. – рук. клинического отделения реанимации и интенсивной терапии Гематологического научного центра Минздравсоцразвития РФ.

АМЕЛОТЕКС®

МЕЛОКСИКАМ



— и боль уходит

Раствор для в/м введения:

15 мг/1,5 мл № 3

15 мг/1,5 мл № 5

Таблетки:

7,5 мг №20

15 мг №10

15 мг №20



ЦЕРЕТОН®

Холина альфосцерат

Капсулы 400 мг №14
400 мг №28

Раствор для внутривенного
и внутримышечного введения,
250 мг/мл 4 мл №3
250 мг/мл 4 мл №5

- Нейропротектор
- Промедиатор
- Установленная фармакокинетика
- Доказанный механизм действия
- Высокий профиль безопасности

КИСЛОРОДНЫЙ КОКТЕЙЛЬ ДЛЯ МОЗГА И СЕРДЦА



*Энергия
твоего
интеллекта*

- ✓ Антиоксидант
- ✓ Антигипоксанта

НЕЙРОКС

Этилметилгидроксипиридина
сукцинат

Раствор для внутривенного
и внутримышечного введения,
100 мг/2мл №10
250 мг/5мл №5

Регистрационное удостоверение №: ЛСР-007439/09



cotex

На правах рекламы

Регистрационное удостоверение №: ЛС-002652 от 29.12.2006



Принципы визуализации диффузионного тензора и его применение в неврологии

С.В. Китаев, Т.А. Попова

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

В статье рассматриваются физические аспекты диффузионно-взвешенной томографии, визуализации диффузионного тензора (DTI) и МР-трактографии. Дается определение таким параметрам диффузионно-взвешенной МРТ, как коэффициент диффузии, b-фактор, фактор анизотропии (ФА) и диффузионный тензор (ДТ). Мы рассказываем об алгоритмах МР-трактографии, раскрывая их особенности и недостатки. Рассматриваются аспекты клинического применения методики DTI в диагностике аксонального повреждения и демиелинизации, опухолей ЦНС, поражений периферических нервов, заболеваний спинного мозга, а также в изучении развития головного мозга в позднем периоде гестации и в первые недели жизни. Мы объясняем, каким образом DTI позволяет судить о микроархитектуре головного мозга. Также мы останавливаемся на технических особенностях, ограничивающих применение методики только на лабораторных животных *ex vivo*.

Ключевые слова: магнитно-резонансная трактография, диффузионно-взвешенная МРТ

Введение

Диффузионное взвешивание является относительно молодой методикой магнитно-резонансной томографии (МРТ), но уже хорошо зарекомендовавшей себя, заняв свое место в алгоритме решения многих диагностических дилемм. Не стоит упоминать о ее значении в диагностике острого ишемического инсульта, абсцесса и онкопоиске. Тем не менее физические основы диффузионного тензора, а также некоторых других режимов МРТ, как правило, недостаточно понятны большинству радиологов, что зачастую является причиной редкого их применения. Разумеется, иногда их использование ограничено техническими возможностями аппаратуры. Целью этой обзорной статьи является знакомство целевой аудитории – радиологов, занимающихся нейровизуализацией, и неврологов – с основами методики визуализации диффузионного тензора (ВДТ) и ее применением в неврологии.

Прежде чем начать знакомство с методикой ВДТ, нужно вспомнить, что контрастность в МРТ основывается на сигналах, испускаемых ядрами водорода (^1H) или протонами. Безусловно, в теле человека много молекул, содержащих водород, но основное его количество содержится в воде. Изображения в МРТ получаются с помощью так называемых импульсных последовательностей (ИП), которые представляют собой ряд радиочастотных импульсов, чередующихся с включением и выключением градиентов, меняющих напряженность магнитного поля в трех основных направлениях. Меняя последовательность этих радиочастотных импульсов, можно управлять контрастностью изображения. В МРТ широко используется 4 основных вида контрастности, основанных на физико-химических свойствах молекул воды. Это протонная плотность (PD), T1, T2 релаксация и диффузионное взвешивание. Протонная плотность указывает на концентрацию протонов или воды в тканях. Время T1 и T2 релаксации характеризует макромолекулярный состав окружающего молекулы воды пространства. Диффузия характеризует скорость хаотичного теплового перемещения молекул воды. Как эти



рис. 1: Примеры основных типов контрастности в МРТ.

параметры связаны между собой и влияют на интенсивность МР-сигнала в импульсной последовательности спинного эха, показывает следующее уравнение:

$$S = PD (1 - e^{-TR/T1}) e^{-TE/T2} e^{-bD},$$

где TR и TE – временные характеристики, отражающие время между повторяющимися радиочастотными импульсами (TR) и регистрацией сигнала (TE); b – фактор диффузионного взвешивания, о котором мы будем говорить позже; S – интенсивность сигнала воды, или то, из чего формируется МР-изображение. Меняя параметры TR, TE и фактор b, мы можем контролировать вклад протонной плотности, T1, T2 релаксации и диффузии в итоговую интенсивность сигнала и получать соответственно PD-, T1-, T2- и диффузионно-взвешенные изображения. Пример четырех основных типов контрастности, полученных с помощью последовательности спинного эха, представлен на рис. 1.

Метод МРТ остается преимущественно «качественным» анализом и, несмотря на многообразие видов контрастности, далеко не всегда помогает точно распознать патологический процесс. Мало кто из радиологов знает о так называемой «количественной» МРТ. Этот метод томографии позволяет получить информацию о времени релаксации конкретной ткани. Сканируя один и тот же образец с различными параметрами TR и TE, мы можем вычислить

время T1 и T2 релаксации. Нечто подобное представляет собой и методика ВДТ, в англоязычной литературе обозначаемая “DTI”. Рассмотрим подробнее основы этой методики.

Диффузия и ее значение для нейроанатомии

Диффузией называется хаотичное перемещение молекул воды под действием тепла. Это движение еще называют броуновским. Диффузия молекул воды наблюдается повсеместно, в т.ч. и мозге, независимо от того, живой мозг или макропрепарат. Исключение составляют только замороженные образцы. Визуализация диффузионного тензора использует диффузию воды в качестве «зонда», внедренного в нейроанатомию. Чтобы лучше понять параметры, характеризующую диффузию, представим себе каплю чернил, упавшую на промокательную бумагу. Чернила постепенно впитываются бумагой, и их распределение зависит от микроархитектуры составляющих ее волокон. Если форма пятна оказалась круглой, мы говорим об *изотропной диффузии*, т.е. распределение чернил во все стороны одинаково. Если пятно оказалось вытянутым в каком-либо одном направлении, мы говорим об *анизотропной диффузии*, что предполагает ориентацию капилляров бумаги именно в этом направлении. Этот эффект – эффект анизотропии – используется для изучения аксональной организации мозга. Двигаясь по ходу аксона, молекулы воды встречают на своем пути гораздо меньше сопротивления, чем при движении в любом другом направлении. Улавливая эту анизотропию диффузии, мы придаем изображению дополнительный контраст, основанный на структурной ориентации проводящих путей. На рис. 2 изображение головного мозга человека, полученное с помощью диффузионного тензора, сопоставляется с T1-взвешенным изображением. На обычном изображении (2A) головной мозг выглядит довольно однородным. На цветном изображении (2D), полученном с помощью диффузионного тензора, различные цвета обозначают анизотропную диффузию, ориентированную вдоль аксонов. С помощью этого

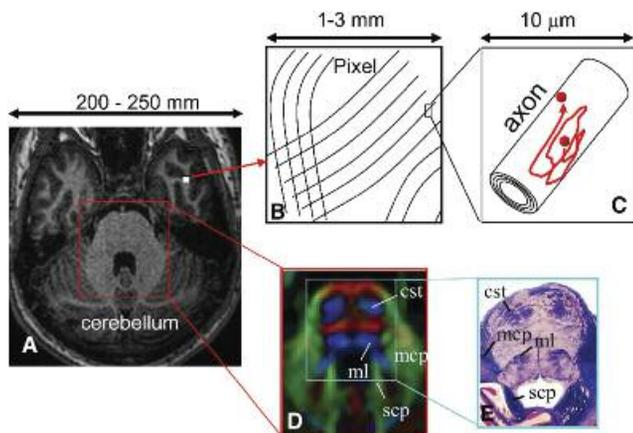


рис. 2: Сопоставление изображений T1-взвешенного (A), DTI (D) и гистологического среза (E). Рис. B и C отражают пространственное соотношение между пикселем, аксоном и диффузией молекулы воды (обозначена красным кружком). Размер пикселя в ВДТ составляет 1–3 мм. Диаметр аксона – 1–5 мкм. За время регистрации сигнала молекулы воды смещаются примерно на 5–10 мкм.

Обозначения: cst – кортикоспинальный тракт; ml – медиальная петля; mcp – средние ножки мозжечка; scp – верхние ножки мозжечка.

вида контраста мы можем визуализировать различные проводящие пути.

Измерение диффузии на МРТ

Мы уже выяснили, что МРТ изображение формируется на основе интенсивности сигнала. Чтобы охарактеризовать диффузию, т.е. иметь представление о ее направленности, нужно провести как минимум два измерения с различными значениями диффузионного фактора b . Сопоставив интенсивность сигнала ($S1$ и $S2$), измеренную со значениями факторов $b1$ и $b2$ соответственно в математической формуле, мы сможем рассчитать коэффициент диффузии (D). Что такой диффузионный фактор b ? Чтобы ответить на этот вопрос нам придется объяснить принцип работы системы градиентных полей в МРТ (рис. 3). Помимо основного постоянного магнитного поля (B_0), направленного вдоль туннеля магнита (ось Z), имеются непостоянные градиентные магнитные поля, которые в момент их включения меняют напряженность (усиливают или ослабляют) основного магнитного поля (B_0) вдоль 3-х взаимно перпендикулярных осей (X, Y, Z). В месте пересечения этих осей магнитное поле не меняется. Это место называется изоцентром магнита (0). При включении градиента вдоль оси Y (рис. 3E) произойдет изменение резонансной частоты молекул воды, находящихся в различных точках пространства относительно этой оси. На схеме эти протоны обозначены красным и синим цветами. Между моментом включения и выключения градиента схематически можно выделить несколько временных диапазонов (периодов). В первый период все молекулы воды находятся в гомогенном постоянном магнитном поле и имеют одинаковую частоту. После включения Y-градиента (период 2) молекулы, находящиеся в положении синего кружка, начинают замедляться. После выключения Y-градиента (период 3) все молекулы снова имеют одинаковую частоту, но между красными и синими молекулами будет фазовый сдвиг. Схематично фазовый сдвиг можно представить как различную ориентацию стрелок в окружности. Причем чем дальше друг от друга по оси Y находятся молекулы, тем больше величина этого сдвига. Мы можем лик-

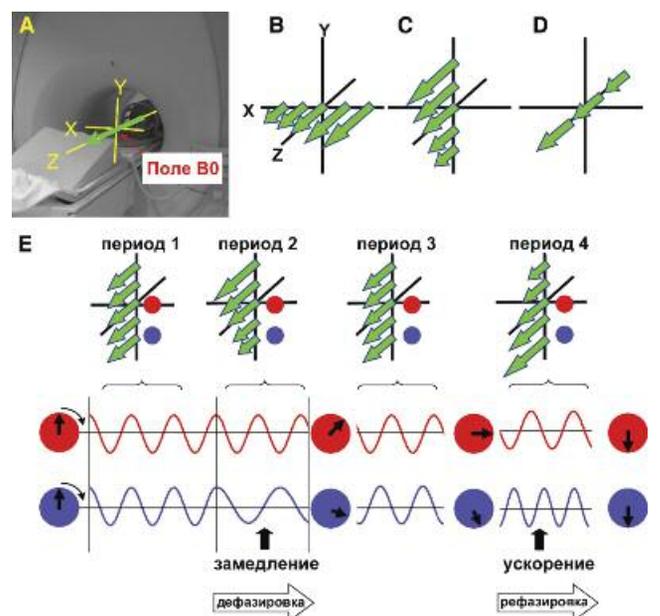


рис. 3: Принципы работы градиентных полей в МРТ.

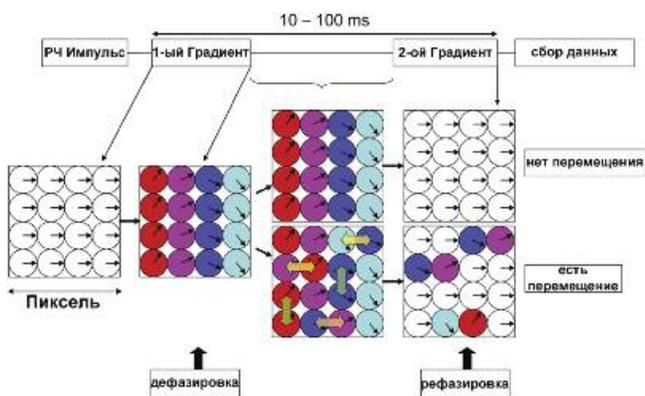


рис. 4: Связь между диффузией и градиентными импульсами.

Цветными кружками обозначены молекулы пикселя с различной локализацией относительно оси X. Стрелкой обозначено положение фазы. Если молекулы смещаются после первого применения градиента, то второй градиент не может полностью их рефазировать, что ведет к уменьшению интенсивности сигнала. Обратите внимание, что смещение по горизонтальной оси (обозначено желтой стрелкой) влияет на интенсивность сигнала, а по вертикальной (обозначено зеленой стрелкой) – не влияет.

видировать этот фазовый сдвиг, если снова включим Y-градиент уже с обратной полярностью (период 4). В это время молекулы, находящиеся в положении синего кружка, начинают ускоряться. Чтобы достичь полной рефокусировки молекул, время 2-го и 4-го периодов должно быть одинаковым.

В диффузионно-взвешенном измерении этот фазовый сдвиг используется для улавливания хаотичного перемещения молекул воды (рис. 4). После выключения первого градиентного импульса (дефазировочного) между молекулами воды появляется некоторый фазовый сдвиг. Включение второго градиентного импульса (рефазировочного) происходит обычно через 20-50 мс после первого. Но рефокусировка оказывается эффективной только в том случае, если не происходит перемещения молекул воды между двумя импульсами. Чем успешнее рефокусировка, т.е. чем больше молекул рефазировалось, тем выше интенсивность сигнала. И напротив: чем больше молекул сместилось, тем меньше результат рефокусировки и суммарной интенсивности сигнала. Т.е. там, где есть диффузия, сигнал слабее.

Таким образом, используя пару градиентных импульсов, мы можем регулировать чувствительность аппарата к диффузии. Диффузионный фактор b непосредственно указывает на чувствительность последовательности к диффузии. Самый простой способ изменить b -фактор – это удлинить время между двумя градиентными импульсами. Чем длинней период Δ , тем больше времени для перемещения молекул и тем больше потеря сигнала. Также мы можем изменить значение диффузионного фактора b и регулировать потерю интенсивности сигнала, обусловленную диффузией, меняя амплитуду и продолжительность включения градиента [1].

Чтобы количественно охарактеризовать диффузию или измерить ее силу, необходимо провести измерения с двумя различными значениями фактора b . Допустим, мы провели первое измерение без диффузионного градиента (фактор $b_1=0$), и получили изображение, не улавливающее

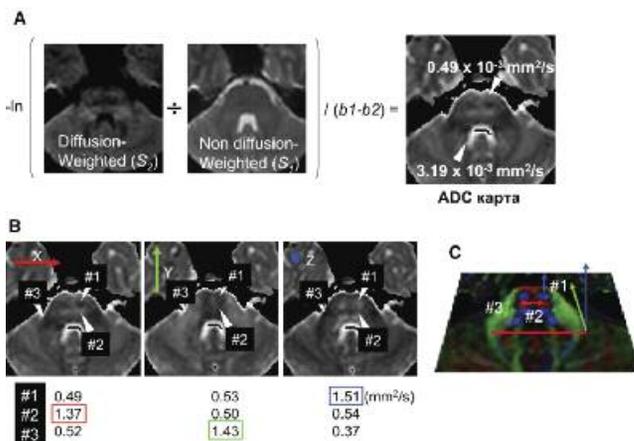


рис. 5: Диффузия молекул по трем взаимно-перпендикулярным осям кодируется тремя цветами: красным (вправо–влево X), зеленым (вперед–назад Y) и синим (голова–ноги Z). Значение каждого коэффициента диффузии (#1, #2, #3) рассчитывается 3 раза с включением различных градиентов, улавливающих перемещение молекул по трем осям. Пикселю с максимальным значением коэффициента присваивается соответствующий цвет.

диффузию (S_1). Затем провели второе измерение с диффузионным градиентом и получили диффузионно-взвешенное изображение с интенсивностью сигнала слабее, чем в первом (S_2). Используя обе интенсивности сигнала, мы можем рассчитать значение коэффициента диффузии в каждом пикселе. Этот коэффициент диффузии называется мнимым или кажущимся (от англ. *Apparent Diffusion Coefficient – ADC*). Яркость каждого пикселя пропорциональна «силе» диффузии; в более ярких пикселях молекулы воды движутся быстрее, чем в более темных. Например, в области вароливого моста на рис. 5 значение ADC составляет $0,49 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, а в области цереброспинальной жидкости – $3,19 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. Вполне очевидно, что диффузия воды в ликворе и паренхиме мозга существенно отличается. В последнем случае ее ограничивает не только вязкость среды, но и присутствие биологических барьеров: оргanelл, крупных белков и мембран. Если эти естественные биологические барьеры сориентированы вдоль какой-то одной оси, то значение ADC будет отличаться в зависимости от направления измерения. Как раз этим и характеризуется анизотропная диффузия.

Самой главной особенностью диффузионно-взвешенной МРТ является то, что она улавливает перемещение молекул воды только в направлении оси градиентного поля. Перемещение молекул по всем остальным осям не будет иметь эффекта. В примере на рис. 4 мы улавливали перемещение молекул вдоль горизонтальной оси X. Комбинируя включения градиентов в плоскости X, Y, Z, мы можем измерить значение ADC во всех трех направлениях (рис. 5B). Далее, закодировав каждое направление каким-либо цветом (красный, синий, зеленый) и рассчитав максимальное значение ADC для каждого пикселя, мы можем окрасить пиксель в конкретный цвет в зависимости от преобладающего направления диффузии и получить цветное изображение (рис. 5C). Например, зона #1 вароливого моста окрашена в синий цвет, поскольку значение ADC здесь максимально в направлении Z. Аналогичным образом зоны #2 и #3 окрашены в красный и зеленый цвета соответственно.

Определение тензора и его расчет

Выявляя анизотропию диффузии, мы делаем заключение о преимущественной ориентации волокон в каком-то одном направлении. В примере на рис. 5 ориентация волокон рассчитывалась с помощью независимых измерений диффузии в трех направлениях. На практике этих измерений оказывается недостаточно, поскольку ориентация нервных трактов не привязана к какой-либо определенной оси и, как правило, имеет какое-то косое направление. Чтобы точно выявить направление диффузии с максимальным значением ADC, нам пришлось бы проводить измерения по тысячам направлений, что непрактично. Для упрощения измерений в 1990-е гг. была предложена математическая модель диффузионного тензора [2]. Эта модель подразумевает накопление измерений по нескольким осям и трехмерное представление среднего в виде трехмерного эллипсоида (рис. 6). В этом эллипсе выделяют 3 расстояния, называемые векторами: длинный (всегда обозначается как λ_1), средний (λ_2) и короткий (λ_3). Для расчета этих значений достаточно провести измерения по 6 осям. Для конвертации значений ADC в векторные величины используется симметричная матрица размерностью 3×3 ..., называемая тензором. Отсюда происходит название «диффузионный тензор». Зная значения λ , мы можем рассчитать *фракционную анизотропию* (ФА). Это относительная величина, которая характеризует степень анизотропии диффузии. Фракционная анизотропия равна нулю, когда $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$, что подразумевает однородность диффузии во всех направлениях, т.е. изотропную диффузию. В тензорной модели это соответствует сфере. О направленной диффузии мы говорим, когда значение ФА приближается к 1, что в понятии тензора означает эллипс. По умолчанию самый длинный вектор эллипса всегда обозначается λ_1 . Цвет эллипса определяется направлением этого вектора (синий: голова–ноги, красный: вправо–влево, зеленый: вперед–назад). По направленности диффузии молекул воды судят о направленности аксонов. На этом принципе построена методика МР-трактографии. Если все последовательные воксели с λ_1 соединить линией, то получится трек, отражающий ход нервных волокон. Ход трека прекращается, как только он достигнет вокселя с ФА ниже пороговой величины 0,25–0,35, и когда угол между двумя максимальными векторами станет больше 35–40°. Эти пороговые значения приняты как универсальные для белого вещества головного и спинного мозга.

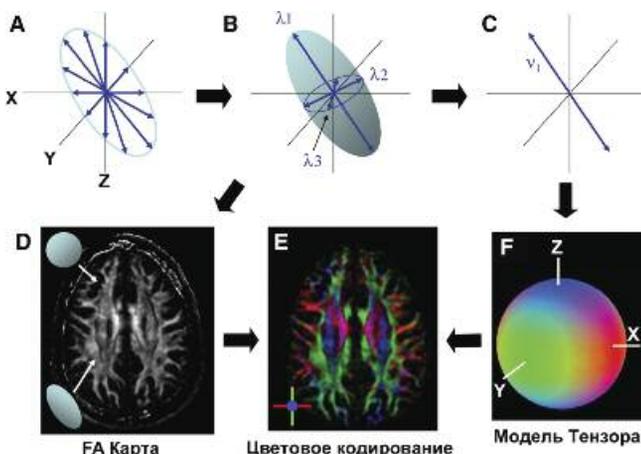


рис. 6: Схема расчета тензора.

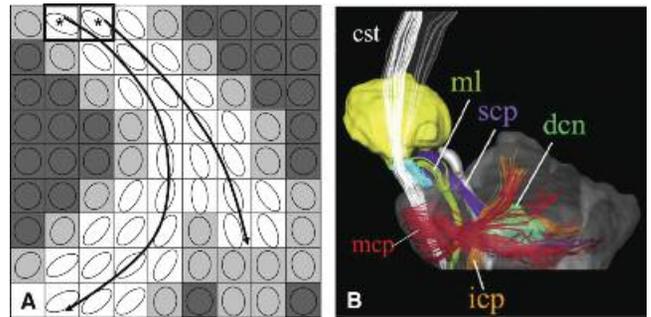


рис. 7: Схематичное отображение принципа трактографии: cst – кортикоспинальный тракт; ml – медиальная петля; mcp – средние ножки мозжечка; scp – верхние ножки мозжечка; icp – нижние ножки мозжечка; dcn – зубчатое ядро.

Обобщенно, все алгоритмы трактографии можно разделить на одновоксельные и мультивоксельные. Одновоксельный алгоритм отслеживает все тракты, проходящие через зону интереса, обозначенную исследователем. Мультивоксельный отслеживает тракт, проходящий через все обозначенные исследователем точки, игнорируя все остальные. Мультивоксельный алгоритм дает дискретную визуализацию известного анатомического тракта на фоне множества остальных анатомических структур, например, визуализацию кортикоспинального тракта в стволе головного мозга. Таким образом, данная методика не покажет вам того, чего вы не знаете. Иначе говоря, для визуализации тракта вы должны четко представлять место его начала и его положение на основных анатомических уровнях. Исследователь, занимающийся трактографией, должен идеально знать нормальную анатомию проводящих путей головного мозга. Обычно фоном для построения тракта служат тонкие срезы головного мозга, выполненные в T1/R 3D последовательности, т.к. именно они дают самый высокий контраст между серым и белым веществом. Но теоретически это может быть любая 3D последовательность. Упрощенная схема построения тракта представлена на рис. 7. Здесь мы видим 3D-реконструкцию ствола мозга и 5 основных проводящих путей, для удобства окрашенных в разные цвета. Детальное описание методики трактографии описано в литературе [6].

Технические аспекты, ограничивающие применение DTI

Время исследования, пространственное разрешение и соотношение сигнал–шум в МРТ пропорционально связаны между собой. Например, повышение разрядности матрицы ведет к увеличению времени сканирования и снижению соотношения сигнал–шум. А снижению уровня шума в изображении способствует уменьшение пространственного разрешения и увеличение времени исследования. Одним из недостатков визуализации диффузионного тензора является высокий уровень шума в изображении и продолжительное время исследования. С использованием современных технологий ускорения процесса сбора данных, к которым относится эхо-планарное и параллельное сканирование, DTI головного мозга с разрешением 2–3 мм занимает от 5 до 15 мин. Кроме того, с повышением чувствительности к незначительным перемещениям молекул у DTI также возрастает чувствительность к случайным и физиологическим движениям. Кроме того, эхо-планарное сканирование очень чувствительно к дисторсии магнитно-

го поля и имеет очень грубое пространственное разрешение. На сегодняшний день техника пока еще не достигла такого уровня, чтобы мы могли за приемлемое время провести ДТИ головного мозга больному с разрешением хотя бы 1x1 мм. Пока такие исследования осуществимы *ex vivo* только на лабораторных животных. Поэтому не всегда следует прямо интерпретировать результаты ДТИ. Попытки связать МРТ изображения с реальной нейроанатомией всегда отличались некоторой двусмысленностью. Исследователю, использующему этот метод, следует понимать его возможности и ограничения. Вот некоторые из них.

Антеградная и ретроградная направленность. С помощью ДТИ мы визуализируем сам факт перемещения молекул по какой-то оси, но не можем сказать, в какую сторону происходит движение относительно конкретной точки. Это ограничивает нас в возможности разделения восходящих и нисходящих аксонов.

Взаимосвязь микро- и макроанатомии. В процессе измерения мы улавливаем перемещение молекул на 1–10 мкм в вокселе со средними размерами 2–3 мм за время 20–100 мс. Мы говорим об анизотропии, когда молекулы воды на своем пути встречают множество биологических преград в пределах 1–10 мкм, и только в одном направлении это расстояние может быть большим или преграды отсутствовать. К этим естественным преградам относятся белковые волокна, мембраны, миелин [3]. Таким образом, анизотропия несет информацию на микроскопическом или клеточном уровнях. Однако микроскопическая информация усредняется в огромном кубике вокселя, в котором может быть множество волокон с различной ориентацией, или же он может быть абсолютно пустым. Иными словами, воксель, содержащий ликвор и нейроны коры головного мозга, может быть одинаково изотропным ($FA < 0,2$), несмотря на разное микроскопическое строение. Если бы мы могли улучшить пространственное разрешение, то, возможно, нашли бы анизотропию и в коре головного мозга.

Упрощение расчета тензора. На рис. 6 приводилась схема расчета диффузионного тензора. Эта модель основана на математическом построении эллипса с учетом 6 величин: 3-х векторов и 3-х числовых значений. Данная модель предполагает, что максимальная векторная величина соответствует направлению аксонов и гомогенизирует воксель, игнорируя все остальные направления. Это предположение становится ошибочным, если в вокселе оказываются сразу два «сильных» вектора и две группы волокон. Преодолеть эту проблему можно путем улучшения пространственного разрешения через увеличение разрядности матрицы или путем применения альтернативных моделей расчета диффузионного тензора. О некоторых из них можно узнать в [4, 13–15].

Чувствительность к движению и время исследования. ДТИ улавливает перемещение молекул воды на 5–10 мкм. Любое физиологическое смещение такой же магнитуды может повлиять на результат, делая его неточным. Увеличение времени сканирования также повышает требования к подавлению артефактов от физиологических движений. В экспериментах с животными разрешение порядка 100 мкм достигается увеличением времени сканирования до 24 ч. Понятно, что проведение таких измерений *in vivo* невыполнимо.

Применение ДТИ в нейровизуализации

1. Демиелинизация и аксональное повреждение

В предыдущих исследованиях было доказано, что такие параметры МРТ, как T1, T2 релаксация и перенос намагниченности, коррелируют с концентрацией миелина и тем самым являются маркерами миелинизации. Высокая анизотропия диффузии может наблюдаться в немиелинизированных нервах, что подтверждает предположение об аксоне, как о самом важном факторе, влияющем на анизотропию.

И демиелинизация и разрушение аксона сопровождаются снижением анизотропии [11]. Применительно к спинному мозгу и нерву выделяют 3 типа снижения анизотропии: *первый тип* характеризуется повышением поперечной диффузии (по короткой оси); *второй тип* характеризуется снижением диффузии по продольной оси; *третий тип* представляет собой комбинацию двух первых. Опыты на животных показали, что демиелинизация ведет к снижению анизотропии 1 типа, а повреждение аксонов – к анизотропии 2 типа [10]. Это можно объяснить тем, что при демиелинизации происходит разрушение естественных биологических барьеров, затрудняющих поперечную диффузию, а при разрушении аксонов происходит их дезорганизация, нарушающая направленность продольной диффузии.

2. Изменения анизотропии мозга в процессе его развития

Как известно, полностью миелинизированное белое вещество мозга взрослого имеет низкую интенсивность сигнала на T2-взвешенном изображении, а головной мозг эмбриона и новорожденного имеет высокую интенсивность сигнала, и по мере миелинизации проводящих путей интенсивность сигнала снижается. Изменение анизотропии серого и белого вещества мозга мыши представлено на рис. 8. Обратите внимание, что еще до миелинизации и серое и белое вещество имеют относительно высокий уровень анизотропии. После рождения (P0) анизотропия белого вещества постепенно возрастает. Интересно, что в первые две недели после рождения анизотропия коры стремительно снижается [5, 16].

Такая же высокая анизотропия коры у новорожденных с последующим быстрым снижением наблюдается и у людей. Снижение анизотропии объясняется обильным ростом дендритов между нейронами коры, нарушающих когерентность миелоархитектоники аксонов [7, 8]. Данный пример хорошо иллюстрирует то, как связаны между собой микроскопический (аксон, миелин) и макро-скопический (сеть волокон с различной ориентацией)

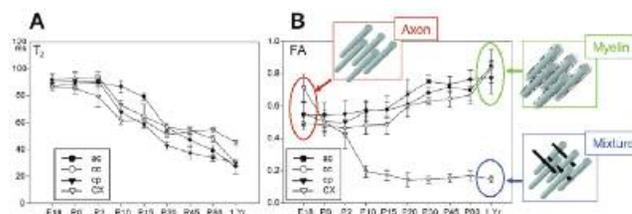


рис. 8: Изменение времени T2 релаксации (А) и FA (В) мозга в течение позднего гестационного периода и в первые недели жизни.

Графики определяют изменение этих параметров в некоторых участках мозга: ас – передняя спайка; сс – мозолистое тело, ср – ножки мозжечка, сх – кора.

уровни, а также то, что миелинизация является фактором, скорее, усиливающим анизотропию, но никак не обуславливающим ее (рис. 8В).

3. Поражение периферических нервов

Поскольку визуализацию периферических нервов в T1 и T2 импульсных последовательностях затрудняет их низкая контрастность по сравнению с окружающими тканями, диагностика валлеровской дегенерации или регенерации нервов после травмы всегда оставалась сложной проблемой. С помощью DTI можно не только диагностировать повреждение нерва, но и отслеживать процесс дегенерации и регенерации дистальнее места травмы. Показатели фракционной анизотропии в месте контузии нерва хорошо коррелировали с функциональными параметрами в процессе восстановления после травмы [12].

4. Опухоли ЦНС

С помощью DTI можно с определенной уверенностью судить об экспансивном и инфильтрирующем характере роста опухоли и, таким образом, — о ее резектабельности. Это особенно актуально для опухолей, локализующихся в спинном мозге. Достигается это с помощью методики трактографии, основанной на визуализации диффузионного тензора.

5. Заболевания спинного мозга

Эта проблема заслуживает отдельного рассмотрения, т.к. DTI спинного мозга связана с определенными ограничениями в силу небольшого его объема и получила толчок к развитию совсем недавно. Несмотря на низкое соотношение сигнал—шум и эффект частичного объема, с помощью

диффузионно-взвешенного изображения (DWI) иногда удается визуализировать патологию спинного мозга в тех случаях, когда стандартные T1 и T2 методики оказываются не чувствительными. В большинстве случаев для визуализации очага поражения бывает достаточно провести измерения ADC по трем направлениям. В основном это касается дегенеративных миелопатий [9]. Для всех остальных случаев (демиелинизирующий процесс, миелит, ишемия, опухоли, травма) желательна полная визуализация диффузионного тензора, но, как мы уже сказали, это является предметом отдельного обсуждения.

Выводы

Измерение диффузии молекул воды и их взаимодействие с клетками и экстрацеллюлярным матриксом дает нам уникальный инструмент для выявления патологических изменений на микроуровне при заболеваниях головного и спинного мозга. В этой статье мы рассмотрели физические аспекты визуализации диффузионного тензора и МР-трактографии, а также коснулись возможностей клинического применения этих методик. DTI по сравнению со стандартными методиками МРТ позволяет более точно охарактеризовать клеточную плотность и микроархитектуру ткани. К сожалению, пока у этого метода много технических трудностей, ограничивающих его применение только на лабораторных животных *ex vivo*. Низкое разрешение и эффект усреднения вокселя недооценивают сложную структуру белого вещества в месте перекреста волокон. Но мы надеемся, что технический прогресс, а также предложение новых математических алгоритмов, расширяющих угловое разрешение, позволит преодолеть все недостатки, и новый метод постепенно займет свое место в клинической практике.

Список литературы

1. *Basser P.J., Jones D.K.* Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review. *N. M. R. Biomed.* 2002; 15: 456–467.
2. *Basser P.J., Pajevic S., Pierpaoli C. et al.* In vitro fiber tractography using DT-MRI data. *Magn. Reson. Med.* 2000; 44: 625–632.
3. *Beaulieu C.* The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *N. M. R. Biomed.* 2002; 15: 435–455.
4. *Frank L.R.* Anisotropy in high angular resolution diffusion weighted MRI. *Magn. Reson. Med.* 2001; 45: 935–939.
5. *Mori S., Itoh R., Zhang J. et al.* Diffusion tensor imaging of the developing mouse brain. *Magn. Reson. Med.* 2001; 46: 18–23.
6. *Mori S., Van Zijl P.C.* Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *N. M. R. Biomed.* 2002; 15: 468–480.
7. *Mukherjee P., Miller J.H., Shimony J.S. et al.* Diffusion-tensor MR imaging of gray and white matter development during normal human brain maturation. *Am. J. Neuroradiol.* 2002; 23: 1445–1456.
8. *Neil J., Miller J., Mukherjee P. et al.* Diffusion tensor imaging of normal and injured developing human brain — a technical review. *N. M. R. Biomed.* 2002; 15: 543–552.
9. *Ries M., Jones R.A., Dousset V.* Diffusion tensor MRI of the spinal cord. *Magnetic resonance in Medicine.* 2000; 44: 884–892.
10. *Song S.K., Sun S.W., Ramsbottom M.J. et al.* Demyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage.* 2002; 17: 1429–1436.
11. *Sun S.W., Liang H.F., Trinkaus K. et al.* Noninvasive detection of cuprizone induced axonal damage and demyelination in the mouse corpus callosum. *Magn. Reson. Med.* 2006; 55: 302–308.
12. *Takagi T., Makamura M., Yamada M., et al.* Visualization of peripheral nerve degeneration and regeneration: Monitoring with diffusion tensor tractography. *NeuroImage.* 2009; 44: 884–892.
13. *Tournier J.D., Calamante F., Gadian D.G. et al.* Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. *Neuroimage.* 2004; 23: 1176–1185.
14. *Tuch D.S., Reese T.G., Wiegell M.R. et al.* Diffusion MRI of complex neural architecture. *Neuron.* 2003; 40: 885–895.
15. *Wedeen V.J., Hagmann P., Tseng W.Y. et al.* Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging. *Magn. Reson. Med.* 2005; 54: 1377–1386.
16. *Zhang J., Richards L.J., Yarowsky P. et al.* Three-dimensional anatomical characterization of the developing mouse brain by diffusion tensor microimaging. *Neuroimage.* 2003; 20: 1639–1648.

Principles of diffusion tensor imaging and its application to neuroscience

S.V. Kitaev, T.A. Popova

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

Key words: MR-tractography, diffusion weighted MRI

This review article deals with technical issues of diffusion weighted imaging (DWI), diffusion tensor imaging (DTI) and magnetic resonance tractography. We define such parameters of DWI like: apparent diffusion coefficient, b-factor, fractional anisotropy (FA) and diffusion tensor. We retell about main algorithms of MR-tractography pointing their specifics and drawbacks. We explore aspects of DTI in clinical neuroradiology and

neuroscience for diagnosis and evaluation of axonal injury, demyelination, tumors, peripheral nerves injuries, spinal cord diseases and brain development in late embryonic and neonatal period. We explain, how DTI allows to judge about micro-architecture of a brain going into details on technical issues, limiting an application of DTI only on small animals *ex vivo*.

Контактный адрес: Китаев Сергей Вячеславович – докт. мед. наук, врач отд. лучевой диагностики ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-22-05;

Попова Т.А. – асп. отделения лучевой диагностики ФГБУ «НЦН» РАМН.

МЕКСИПРИМ®

Надежное
восстановление
утраченного

STADA
C I S

ЭМГП²

ЯНТАРНАЯ КИСЛОТА

Иницирует восстановление головного мозга:

- Улучшает метаболизм и кровоснабжение
- Повышает устойчивость к гипоксии
- Уменьшает нарушения памяти, внимания и сна
- Уменьшает тревожность¹

¹ Путилина М.В., Гришин Д.В.// Журнал Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 11, 2011

² Этилметилгидроксипиридин

www.mexiprim.ru



БОЛЬ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ
ПОРТАЛ

ВСЕ О БОЛИ

Информационный портал Боль

источник информации №1

для врачей и пациентов

www.paininfo.ru
info@paininfo.ru

Дексалгин®

Декскетопрофена трометамол



Скорая помощь при острой боли



Быстрое
начало
действия

Выраженный
обезболивающий
эффект

Оптимальный
профиль
безопасности

Показания к применению:

- ▶ Купирование болевого синдрома различного генеза (в т. ч. послеоперационные боли, боль при метастазах в кости, посттравматические боли, боль при почечных коликах, альгодисменорея, ишалгия, радикулит, невралгия, зубная боль).
- ▶ Симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата (в т. ч. ревматоидный артрит, спондилоартрит, артроз, остеохондроз).



Рег. уд. ЛСР-002674/08 10.04.2008,
П № 015044/01-2003 22.07.2008



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10
БЦ «Башня на Набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Болезнь Крейтцфельдта-Якоба: современные аспекты проблемы (обзор литературы)

А.В. Переседова, И.А. Завалишин

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Болезнь Крейтцфельдта-Якоба (БКЯ) относится к прионным болезням человека – группе фатальных нейродегенеративных заболеваний. Согласно этиологической классификации выделяют спорадические (идиопатические), приобретенные и наследственные формы. Возбудителем прионных болезней является инфекционный прионный белок (PrP^{Sc}), образующийся в результате конформационных изменений нормального (неинфекционного) клеточного белка PrP^C. В статье освещены вопросы молекулярной классификации спорадической БКЯ, фенотипической variability, приведены основные патогенетические механизмы при прионных заболеваниях. Уникальная резистентность прионов к классическим методам обеззараживания и возможность ятрогенной трансмиссии определяет необходимость строгого контроля за соблюдением процедур обеззараживания. В экспериментальных условиях (культура клеток и экспериментальные животные) разрабатываются различные терапевтические подходы при прионных заболеваниях, однако в клинической практике проведены или проводятся лишь несколько исследований.

Ключевые слова: болезнь Крейтцфельдта-Якоба, прион

В течение последних лет одной из актуальных проблем не только неврологии, но и медицины в целом являются прионные болезни человека (болезнь Крейтцфельдта-Якоба, куру, синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера – СГШШ, фатальная семейная и спорадическая инсомния – ФСИ и сФИ). Свойства возбудителя этих заболеваний (инфекционного прионного белка), особенности поражения центральной нервной системы, быстро прогрессирующее течение болезней с неизбежным летальным исходом и отсутствие эффективных терапевтических средств объясняют возрастающий интерес к данной группе нейродегенеративных заболеваний не только среди неврологов и психиатров, но и среди вирусологов, нейроморфологов, эпидемиологов. Разработка данной проблемы требует также взаимодействия и с ветеринарами, что связано с установлением идентичности линий прионов, выделенных от коров с трансмиссивной спонгиозоформной энцефалопатией и от пациентов с вариантом БКЯ.

Согласно этиологической классификации выделяются спорадические (идиопатические) формы (спорадическая БКЯ, спорадическая фатальная инсомния); приобретенные и наследственные заболевания. Приобретенные заболевания связаны с инфекционной трансмиссией возбудителя от человека человеку или от крупного рогатого скота человеку (зооноз) [55]. К приобретенным формам относят куру, развившееся в 1950-х гг. в племени Форэ, проживающем в горных районах Папуа – Новой Гвинеи, связанное с ритуальным каннибализмом; ятрогенную БКЯ, обусловленную центральной или периферической инокуляцией при медицинских вмешательствах (нейрохирургия; использование интракраниальных глубоких электродов; трансплантация твердой мозговой оболочки, роговицы; применение гормонов гипофиза – гормона роста или гонадотропина, полученных от человека); вариант БКЯ – при употреблении в пищу мяса коров, страдающих спонгиозоформной энцефалопатией. Наследственные заболевания, связанные с точковыми мутациями или инсерциями гена

прионного белка PRNP, включают наследственную БКЯ, СГШШ и ФСИ.

БКЯ является наиболее распространенной среди прионных болезней человека. К настоящему моменту в Европе накоплены уже определенные эпидемиологические данные, согласно которым заболеваемость спорадической и наследственной БКЯ составляет примерно 1,5–2 на 1 000 000 в год и 1 на 1 000 000 в год соответственно [28]. По данным V. Beekes [4], общее количество зарегистрированных случаев варианта БКЯ в 7-ми странах Европы и 4-х других странах составило 219 наблюдений.

Большое международное исследование, начатое в 1993 г., основывалось на данных национальных регистров Франции, Германии, Италии, Нидерландов, Словакии и Великобритании; в 1997 г. в исследование также включились Австралия, Австрия, Канада, Испания, Швейцария. Согласно анализу данных за 1993–2002 гг., включивших 4441 случай БКЯ (3720 случаев спорадической, 455 – наследственной, 138 – ятрогенной БКЯ и 128 наблюдений варианта БКЯ), ежегодная смертность в 1999–2002 гг. составила 1,67 на 1 000 000 для всех случаев и 1,39 на 1 000 000 для спорадической БКЯ. Отмечено гетерогенное распределение этиологических подтипов с большим количеством наследственных случаев в Италии и Словакии, ятрогенных случаев во Франции и Великобритании, а также варианта в Великобритании [24].

В последние годы большое количество исследований, преимущественно экспериментальных, посвящено изучению молекулярной патологии, патогенеза прионных заболеваний. Несмотря на то, что некоторые аспекты проблемы остаются спорными, значительные успехи достигнуты в понимании многогранности данной патологии: множественности форм прионного белка, путей инвазии и распространения прионов, а также патогенетических механизмов нейродегенеративного поражения ЦНС.

Возбудитель прионных болезней – инфекционный прионный белок (PrP^{Sc}) образуется в результате конформационных изменений третичной или четвертичной структуры нормального (неинфекционного) клеточного белка PrP^C, включающего 253 аминокислоты, кодируемого единичным хромосомным геном (PRNP) (локализован на коротком плече 20 хромосомы) и широко распространенного в тканях млекопитающих. Еще один термин для обозначения патологического прионного белка был использован G.G. Kovacs и H. Budka [18]: PrP^{TSE} – прионный белок, ассоциированный с трансмиссивной спонгиозной энцефалопатией. PrP^C синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме, подвергается обработке в аппарате Гольджи; затем зрелые формы переносятся к поверхности клетки, где их основная масса связана с липидами [52]. Возможные физиологические функции PrP^C включают участие в нейрогенезе и дифференциации нейрональных ростковых клеток, синаптогенезе, нейритогенезе, выживании нейронов через анти- и проапоптотические функции, защите от окислительного стресса, захвате или связывании ионов меди, трансмембранной передаче сигналов, а также PrP^C играет роль в поддержании редокс-гомеостаза, функции гемопоэтических клеток, активации и развитии T-клеток, модуляции фагоцитоза лейкоцитами, влияет на рекрутмент лейкоцитов к месту воспаления [17, 18, 52].

Накопление патологической изоформы прионного белка происходит не за счет синтеза новых молекул PrP^{Sc}, а в результате пространственных изменений нормального прионного белка при соединении молекул PrP^{Sc} и PrP^C и образовании 2-х молекул PrP^{Sc}, что обеспечивает экспоненциальный рост количества молекул PrP^{Sc}.

Несмотря на идентичную первичную аминокислотную последовательность, инфекционная форма отличается от нормального прионного белка физико-химическими и биологическими свойствами. Так, PrP^{Sc} представляет собой складчатые бета-структуры, в то время как PrP^C является альфа-спиралью [42]. Считалось, что PrP^{Sc} отличается нерастворимостью и резистентностью к протеазе К (PrP^{res}). Однако, помимо PrP^{res}, выявлены и чувствительные к протеазе ассоциированные с заболеванием переходные формы PrP (PrP^{sen} – sensitive) («протеаза-сенситивная прионопатия»). С другой стороны, в мозге при отсутствии прионного заболевания выявлен нерастворимый и резистентный к протеазе PrP (обозначенный как PrP*), который может или быть неинфекционным, или обладать потенциальной инфекционностью [11, 17, 56]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что существует целый ряд молекулярных подтипов PrP^{Sc}, которые отличаются размером, паттерном гликозилирования, степенью протеаза-резистентности, агрегационным состоянием или конформационной стабильностью [35].

Необходимо также отметить, что представления о PrP^{Sc}, как об этиологическом инфекционном агенте при прионных заболеваниях, составляют основу «чисто белковой» («protein-only») гипотезы. Однако не исключены предположения о других патогенах, составляющих «не только белковую» («not-only-protein») гипотезу. С этой точки зрения необходимо указать на вирусоподобные частицы (25 нм), выявленные в клеточных культурах, инфицированных БКЯ и скрепи [30].

Клинические проявления БКЯ достаточно широко известны и суммарно могут быть представлены следующим образом. Спорадическая БКЯ характеризуется прогрессирующей

шей деменцией, зрительными или мозжечковыми нарушениями, экстрапирамидной или пирамидной дисфункциями, миоклонусом, на поздних стадиях – акинетическим мутизмом. Продолжительность заболевания (в большинстве случаев менее 2-х лет) обычно составляет 3–6 месяцев. Болезнь чаще начинается в возрасте 60–65 лет, однако более раннее и более позднее начало также возможно [1, 17]. Наследственные формы сходны со спорадической БКЯ, однако могут отмечаться атипичные проявления и большая длительность болезни. Ятрогенная БКЯ имеет сходные клинические проявления, однако в случае развития после использования гормонов гипофиза, полученных от человека, преобладает мозжечковая симптоматика. Вариант БКЯ характеризуется ранними психическими симптомами, болезненными чувствительными нарушениями, атаксией, миоклонусом или хореей или дистонией, а также деменцией. При этом рядом авторов в 15% случаев развитие неврологических симптомов отмечено до психических нарушений, в 22% наблюдений выявлена их комбинация в дебюте болезни [49]. Средний возраст при данном варианте составляет 26 лет (12–74 года), средняя продолжительность заболевания – 13 месяцев (6–39 месяцев).

Обсуждая клиническую симптоматику, важно отметить, что в последние годы достигнуты значительные успехи в понимании молекулярных основ вариабельности клинических и гистопатологических фенотипов спорадической БКЯ. Одним из важных факторов в данном случае является генетический полиморфизм 129 кодона, кодирующего метионин и/или валин. Однако также предполагается наличие различных прионных штаммов. Так, у PrP^C и PrP^{Sc} выделяют моно-, ди- и негликозилированные формы; при этом эти три основные гликоформы PrP ассоциированы с прионными штаммами, которые, в отличие от классических патогенных штаммов, отличаются не последовательностью аминокислот в геноме, а различными конформационными состояниями PrP и кинетикой расщепления протеазой К [17, 46]. Также идентифицировано 2 типа участка аминокислотных последовательностей PrP^{Sc}, устойчивых к действию протеаз (PrP^{res}), которые отличаются молекулярной массой (тип 1 – 21 kDa, тип 2 – 19 kDa). Исходя из сочетания параметров 129 кодона и типа PrP^{res}, предложена молекулярная классификация спорадической БКЯ, по меньшей мере, на 6 групп: MM, MV, VV (M – метионин, V – валин) соответственно с 1-м или 2-м типом PrP^{res} [36]. Примерно 95% пациентов со спорадической БКЯ, являющихся гомозиготами по метионину (MM), имеют 1 тип PrP^{Sc}, в то время как 86% пациентов, гомозиготных по валину (VV) или MV-гетерозиготных, имеют 2 тип PrP^{Sc} [12, 36]. При этом MM1 и MV1 подтипы фенотипично сходны, в связи с чем объединяются в один подтип (MM/MV1). В то же время MM-комбинация 129 кодона и 2 тип PrP^{Sc} ассоциированы с двумя фенотипами с различными гистопатологическими проявлениями в церебральной коре и таламусе и обозначаются соответственно MM 2C и MM 2T [35]. Кроме этого, возможно также одновременное наличие 1 и 2 типов PrP^{Sc}.

Помимо этого, описано по меньшей мере 15 полиморфизмов PRNP, хотя, по мнению ряда авторов, четкое влияние показано только для 129 кодона [18]. По данным других исследователей, иные генетические вариации регуляторного региона PRNP также могут ассоциироваться с повышенным риском развития спорадической БКЯ [47].

Классическими гистопатологическими признаками прионных заболеваний являются спонгиозные измене-

ния, нейрональная гибель, астро- и микроглиоз. Спонгиозформные изменения распределены локально или диффузно с редкими сливающимися вакуолями в нейропиле. Амилоидные бляшки типичны для СГШШ (в частности, мультицентрические бляшки), однако амилоидные бляшки также отмечаются при определенных молекулярных подтипах спорадической БКЯ. Морфологически отличные амилоидные бляшки характерны для куру и варианта БКЯ [17]. В последнем случае отмечается большое количество амилоидных бляшек, окруженных вакуолями.

Необходимо отметить, что при световой микроскопии идентификация тканевых депозитов PrP^{Sc} возможна только при образовании ими амилоидных бляшек. Однако, помимо этого, в последнее время описан целый ряд вариантов PrP^{Sc} депозитов при иммуногистохимическом исследовании. При использовании различных моноклональных антител было показано, что интенсивность иммуноокрашивания варьирует между различными морфологическими типами депозитов; при этом специфичности использованных антител для определенных депозитов не отмечено [20]. Описана связь паттернов иммуноокрашивания с молекулярными подтипами спорадической БКЯ [35]:

- 1) депозиты, подобные бляшкам, содержащие небольшое количество PrP^{Sc}, типичны для VV2 формы;
- 2) синаптическое окрашивание – это тонкие и часто неясные депозиты PrP^{Sc}, которые описаны в молекулярном и гранулярном клеточных слоях мозжечка и в изокортексе при MM1 и MV1 подтипах;
- 3) перивакулярное окрашивание ассоциируется с большими сливающимися вакуолями, типично для MM 2C подтипа, а также для многих случаев смешанных фенотипических проявлений;
- 4) перинейрональное накопление PrP^{Sc} типично для VV2 случаев спорадической БКЯ.

При этом фенотип-модифицирующее влияние полиморфизма 129 кодона также отмечено в отношении преобладающей анатомической локализации изменений (неокортекс, базальные ганглии, мозжечок) и длительности заболевания [17].

Иммуногистохимические и ультраструктурные исследования показали, что депозиты PrP могут локализоваться в синапсах, в теле нервных клеток, в дендритах (пост- и пресинаптическая локализация), интрааксонально. Внутриклеточно они могут депонироваться в эндосомально-лизосомальных структурах. Также их локализация включает макрофаги и дендритические клетки в стенке сосуда, периваскулярную зону, астроциты и микроглию [10, 17, 22].

Однако отложение прионного белка не ограничивается только центральной нервной системой. При варианте БКЯ PrP^{Sc}-позитивными также являются лимфотенетическая система, гипофиз и надпочечники, желудочно-кишечный тракт, твердая мозговая оболочка, печень, поджелудочная железа, яичники, матка и кожа [33]. При других формах (спорадическая, ятрогенная БКЯ) PrP^{Sc} может встречаться в селезенке, мышечной ткани, гипофизе [14, 37–39]. Инфицирование мышечной ткани может развиваться через эфферентные пути в нейромышечном соединении, постсинаптически между мышечными волокнами, однако сенсорные волокна могут также являться дополнительным источником [18].

При прионных заболеваниях PrP^{Sc} – основной белок, который депонируется в мозге. Однако другие белки, связанные с различными нейродегенеративными заболеваниями, в частности, гиперфосфорилированный tau, амилоид-бета, альфа-синуклеин, также могут встречаться в депозитах. Точные взаимодействия этих белков требуют уточнения.

Важное значение для понимания нейропатологии прионных заболеваний имеет значительный прогресс в изучении механизмов прионного транспорта, который в значительной мере достигнут благодаря экспериментальным исследованиям. Входными воротами инфекции при прионных заболеваниях и в экспериментальных условиях являются желудочно-кишечный тракт или повреждения десны, кожи, конъюнктивы, а также интрацеребральная, интраперитонеальная, внутримышечная или внутривенная инокуляции. Распределение возбудителя зависит от места проникновения, штамма, дозы, генотипа хозяина [5]. При этом рассматриваются следующие варианты [5, 16–18, 23, 31]:

- 1) при пероральном пути возбудитель аккумулируется в лимфоидной ткани, в частности, в лимфоидной ткани пищеварительного тракта и соответствующих лимфоузлах, с последующим распространением в периферическую нервную систему и диссеминацией в центральной нервной системе и, наконец, центрифугальным распространением в периферические ткани (мышцы). В этом процессе принимают участие система комплемента, В-клетки и дендритические клетки. N. vagus и висцеральные нервы также участвуют в первоначальном распространении агента в ганглии и ЦНС;
- 2) предполагается, что распространение прионов в нервной системе осуществляется посредством аксонального транспорта, пассивной перинеуральной транслокации, распространением в межневральных пространствах с последующим инфицированием Шванновских клеток, а также домино-подобной конверсии PrP^C в PrP^{Sc} вдоль нейрональной клеточной мембраны;
- 3) другие модели основаны на вовлечении макрофагов и дендритических клеток.

В последние годы при прионных заболеваниях значительный интерес также представляют механизмы, посредством которых конформационные изменения PrP^C в PrP^{Sc} неизменно приводят к гибели нейронов. При этом обсуждаются следующие вопросы. Вызвана ли гибель нейронов нарушением нормальной функции PrP^C, токсическими свойствами PrP^{Sc} или существуют дополнительные факторы? Какой из предполагаемых механизмов является решающим? Являются ли другие компоненты патологической картины (например, микроглиальная и астроглиальная реакции, воспаление) первичными участниками или вторичным следствием? Суммируя полученные на настоящий момент данные, рассматриваются несколько возможных механизмов клеточной гибели при данной патологии [17, 18].

1. Дегенерация и гибель синапсов предшествует нейрональной дегенерации (поскольку PrP^C и PrP^{Sc}, в частности, локализируются в синапсах). Потеря синапсов и дендритных шипиков на ранних стадиях патологического процесса может влиять на изоляцию нейронов от электрических стимулов и трофических факторов.
2. Выявление морфологических признаков апоптоза, фрагментации ДНК и активации каспазы-3 при различных формах прионных заболеваний свидетельствует о роли апоптоза при данной патологии.

3. Подтверждением участия другого механизма клеточной гибели – аутофагии – является демонстрация аутофагических вакуолей при экспериментально индуцированном скрепи, БКЯ, СГШШ и ФСИ [27].
4. Как *in vivo*, так и *in vitro* были получены данные, свидетельствующие о развитии окислительного стресса при данной патологии, который является общим механизмом повреждения всех нейронов при трансмиссивной спонгиозформной энцефалопатии, однако наиболее чувствительные подтипы (например, парвальбумин-иммунореактивные ГАМК-ергические нейроны) дегенерируют первыми.
5. Проведенные исследования четко демонстрируют вовлечение систем процессинга протеинов в патогенез прионных болезней. Так, корреляция вовлечения эндосомально-лизосомальной системы с региональной патологией при БКЯ может свидетельствовать о том, что перегрузка этой системы приводит к нарушению лизосомальных функций [19]. Коррелирующие с региональным повреждением ткани при спорадической БКЯ, перераспределение и аккумуляция компонентов убиквитин-протеасомной системы в ядре нейронов предполагают их вовлечение в механизмы восстановления ДНК и/или клеточной гибели [2]. По данным ряда авторов, выявленная аккумуляция индуцибельного белка теплового шока Hsp-72 в определенных типах клеток при БКЯ является частью цитопротективного механизма, способствующего сохранению нейропротективной функции PrP^C [21].
6. Нарушение функций PrP^C (например, антиоксидантной, антиапоптотической) может вызывать дополнительное токсическое усиление функций PrP^{Sc}. В связи с этим предполагается, что определенные проявления заболевания при некоторых формах мутаций PrP связаны с потерей нейропротективной функции PrP в отличие от механизма усиления токсических функций.

Другие патологические механизмы при прионных заболеваниях включают:

- 1) активацию комплемента, что может быть вызвано специфическими конформационными изменениями PrP, а также свободными радикалами или другими неустоявленными причинами. Роль активации комплемента при прионных заболеваниях может быть мультифакториальной: индукция окислительного стресса и апоптотической гибели клетки или непосредственно ее лизис с соответствующим повреждением ткани;
- 2) активация астроцитов и микроглии. Так, астроцитоз является типичной чертой при прионных заболеваниях. При этом астроцитарная реакция с повышением регуляции астроцитарных ферментов индуцируется PrP^{Sc} и в дальнейшем может иметь значение в повреждении ткани. Активация микроглии при прионных заболеваниях ограничена зонами спонгиозформных изменений и отложением PrP^{Sc}, представляя модифицированный воспалительный ответ.

Помимо указанных преимущественно теоретических аспектов, в связи с инфекционностью различных тканей и биологических жидкостей человека при БКЯ в последние годы с практической точки зрения большое внимание уделяется проблеме трансмиссивности и предупреждению распространения данной патологии.

Так, с целью уточнения возможного источника развития варианта БКЯ вне Великобритании рядом авторов прове-

ден анализ случаев данного варианта в различных странах в соотношении с местной распространенностью спонгиозформной энцефалопатии коров и уровнем импорта коров или продуктов из говядины из Великобритании в 1980-х и первой половине 1990-х гг. Полученные данные свидетельствовали о корреляции числа случаев нового варианта БКЯ именно с количеством указанных импортированных из Великобритании продуктов [48].

Широкое распространение прионного белка в лимфоидных тканях при варианте БКЯ сопряжено с возможностью ятрогенной трансмиссии заболевания через зараженные хирургические инструменты или переливание крови. При изучении факторов риска развития варианта БКЯ было показано, что именно употребление в пищу продуктов из говядины является основным источником инфекции; не было убедительных данных о повышении риска при медицинских, хирургических манипуляциях или контакте с животными [51]. Также не было установлено повышения риска развития варианта БКЯ при стоматологическом лечении [9].

Начиная с 2004 г., в Великобритании появилось несколько описаний трансфузионной трансмиссии варианта БКЯ [8]. В связи с подобной потенциальной возможностью передачи варианта БКЯ при переливании крови в Великобритании стратегической мерой по снижению риска трансмиссии данного варианта БКЯ является удаление лейкоцитов из компонентов донорской крови, для обозначения которого используются различные термины: деплеция лейкоцитов, лейкодеплеция, редукция лейкоцитов, лейкоредукция [41]. В то же время в США было сделано заключение, что лейкоредукция будет иметь незначительный эффект на риск трансмиссии, и не была внедрена с этой целью. Однако, помимо Великобритании, другие страны Европы и Канада используют данную процедуру. В США многие госпитали и службы переливания крови также реализуют подобную политику, хотя это не является обязательным требованием FDA (Food and Drug Administration). Также в настоящее время исследуются прионные фильтры для уменьшения риска передачи нового варианта БКЯ при использовании донорской крови [29].

Широкое распространение варианта БКЯ и возможность передачи данного заболевания при переливании крови поставили вопрос о вертикальной трансмиссии данного варианта БКЯ. По результатам ряда авторов, при анализе данных 125 детей, рожденных родителями с диагнозом варианта БКЯ, не было получено доказательств, свидетельствующих о вертикальной передаче данного заболевания. Однако в связи с тем, что инкубационный период при этом механизме может удлиняться, необходимо многолетнее наблюдение для исключения данной возможности [32].

В отличие от предыдущих отрицательных эпидемиологических данных недавно опубликованы результаты исследования, согласно которым у пациентов со спорадической БКЯ в 4,1 раза чаще отмечено переливание крови более чем за 10 лет до начала клинических симптомов по сравнению с другими неврологическими заболеваниями, что поднимает вопрос о возможности передачи спорадической БКЯ при переливании крови [43].

Обсуждая возможность ятрогенной трансмиссии БКЯ, нельзя не учитывать также, что прионы обладают уникальной резистентностью к классическим методам обеззаражи-

вания (как химическим, так и тепловым). Как было показано рядом исследователей при изучении риска ятрогенной БКЯ в Великобритании, использующиеся в настоящее время химические реагенты и режимы обеззараживания не полностью исключают риск ятрогенной трансмиссии при использовании многоразовых инструментов, что, по мнению авторов, необходимо принять во внимание при пересмотре практики обработки, обеззараживания инструментов [15].

Тем более необходим строжайший контроль за соблюдением доступных на настоящий момент мер по дезинфекции прион-инфицированных инструментов. Согласно рекомендациям по «Биологической безопасности в микробиологических и биомедицинских лабораториях» [6] и ВОЗ [54] для жароустойчивых инструментов могут быть использованы различные методы, сочетающие автоклавирование и химическое воздействие; для поверхностей и инструментов, чувствительных к нагреву, — ряд химических реагентов.

Однако, как было показано, обеззараживание с помощью ряда используемых методик уменьшает инфекционность прионного штамма, полученного от человека, лишь частично [25]. Учитывая в т.ч. коррозионный эффект применяемого в данных методиках гидроксида натрия (NaOH), в настоящее время активно продолжают исследования детергентных препаратов с добавлением энзимов или без них, эффективных для обеззараживания хирургической стали от прионов. Показано, что эффективная деградация патологического прионного белка при воздействии препаратов ферментативной очистки требует более высокого температурного режима (50–60°C); а проведенные сопоставления различных препаратов ферментативной очистки позволили ряду авторов предложить оптимизированные протоколы ферментативной очистки в сочетании с автоклавированием [25]. Кроме этого, показано обеззараживающее влияние пероксида водорода/Cu [26], а также низкотемпературной пероксидно-плазменной стерилизации [45].

При разработке методов дезинфекции необходимо учитывать, что различные штаммы прионов имеют различную чувствительность к обеззараживанию [25]. Было показано, что при sporadicческой БКЯ у человека прионы в 10^5 раз более устойчивы к воздействию кислого додецилсульфата натрия по сравнению с прионом из скрепи-инфицированной ткани хомяка [40]. Полученные данные демонстрируют, что эффективная для прионов грызунов инактивация не может быть экстраполирована на прионы человека.

До настоящего момента остается открытым вопрос о терапии прионных заболеваний. В экспериментальных условиях (культура клеток и экспериментальные животные) разрабатываются различные терапевтические подходы. Продолжается поиск лекарств с использованием эффективных систем доставки (таких как ленти-вирусные и адено-вирусные системы) антиприонных компонентов. Большинство антиприонных препаратов направлено на PrP^C и/или PrP^{Sc} или на процесс конверсии из одной

формы в другую [50]. Альтернативным представляется влияние на рецепторы или ко-рецепторы PrP [28, 44].

Так, на основании экспериментальных данных обсуждается эффективность различных химических соединений, иммунотерапевтических подходов (активная иммунизация с PrP или прионным пептидом до инфицирования или пассивная иммунизация моноклональными антителами); в качестве воздействия на PrP^C рассматриваются трансгенный knock-out нейронального PrP^C у мышей и РНК-интерференция (специфичное подавление экспрессии генов при введении двухцепочечной РНК) и т.д. [3, 50, 53].

Однако в клинической практике проведено или проводятся лишь несколько исследований. Так, при БКЯ опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования с использованием анальгетика флупиртина, который, как было показано в клеточной культуре, защищает нейроны от апоптотической гибели, вызванной фрагментами прионного белка и бета-амилоидным пептидом. Отмечено позитивное влияние данного препарата на когнитивные функции при данной патологии. Однако, по заключению авторов, необходимы дальнейшие исследования [34].

Основываясь на экспериментальных данных, проведено исследование эффективности и безопасности противомаларийного препарата квинакрин (мепакрин) при прионных заболеваниях (спорадическая, ятрогенная, наследственная и вариант БКЯ) (PRION-1 исследование). Несмотря на то, что квинакрин (в дозе 300 мг в день) хорошо переносился, значимого влияния на клиническое течение болезни в данном исследовании отмечено не было [7].

В настоящее время открыто исследование II фазы эффективности квинакрин в отношении выживания при sporadicческой БКЯ (Creutzfeldt-Jakob disease – CJD) quinacrine study <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00183092>. Другое исследование антибиотика доксициклина проводится в Италии [13].

К сожалению, несмотря на то, что в экспериментальных условиях разрабатываются различные терапевтические направления, препараты, эффективные в клеточной культуре, могут быть менее эффективными у экспериментальных животных, а лекарства, протестированные на животных, могут не оказывать четкого долговременного влияния у человека [13]. Учитывая определенные сложности проведения клинических исследований при данной патологии (низкая частота встречаемости и быстро прогрессирующее фатальное течение), более ранняя и точная постановка диагноза может явиться необходимым условием для успешной разработки возможных терапевтических подходов. Ситуация усугубляется еще и тем, что в последние годы описан секционный случай куру через 50 лет после запрета каннибализма. Исходя из этого, нельзя исключить возможность развития новой вспышки варианта БКЯ в перспективе после продолжительного инкубационного периода.

Список литературы

1. Зуев В.А., Завалишин И.А., Ройхель В.М. Прионные болезни человека и животных. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1999; 192.
2. Adori C., Kovacs G.G., Low P. et al. The ubiquitin-proteasome system in Creutzfeldt-Jakob and Alzheimer disease: intracellular redistribution of components correlates with neuronal vulnerability. *Neurobiol. Dis.* 2005; 19 (3): 427–435.
3. Bade S., Frey A. Vaccines against transmissible spongiform encephalopathies: An urgent need? *Human Vaccines* 2008; 4 (1): 79–81.
4. Beekes M. Variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD): epidemiology and prevention from human to human secondary transmission. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2010; 53 (6): 597–605.
5. Beekes M., McBride P.A. The spread of prions through the body in naturally acquired transmissible spongiform encephalopathies. *FEBS J.* 2007; 274 (3): 588–605.
6. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL) 5th Edition, 2009 www.cdc.gov/biosafety/publications/bmbl5
7. Collinge G., Gorham M., Hudson F. et al. Safety and efficacy of quinacrine in human prion disease (PRION-1 study): a patient-preference trial. *Lancet Neurol.* 2009; 8 (4): 334–344.
8. Dorsey K., Zou S., Schonberger L.B. et al. Lack of evidence of transfusion transmission of Creutzfeldt-Jakob disease in US surveillance study. *Transfusion.* 2009; 49 (5): 977–984.
9. Everington D., Smith A.J., Ward H.J. et al. Dental treatment and risk of variant CJD – a case control study. *Br. Dent. J.* 2007; 202 (8): E19.
10. Fournier J.G., Escaig-Haye F., Grigoriev V. Ultrastructural localization of prion proteins: physiological and pathological implications. *Microsc. Res. Tech.* 2000; 50(1): 76–88.
11. Gambetti P., Dong Z., Yuan J. et al. A novel human disease with abnormal prion protein sensitive to protease. *Ann. Neurol.* 2008; 63 (6): 697–708.
12. Gambetti P., Kong Q., Zou W. et al. Sporadic and familial CJD: classification and characterisation. *Br. Med. Bull.* 2003; 66: 213–239.
13. Geschwind M.D. Clinical trials for prion disease: difficult challenges, but hope for the future. *Lancet Neurol.* 2009; 8 (4): 304–306.
14. Glatzel M., Abela E., Maissen M., Aguzzi A. Extranuclear pathologic prion protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (19): 1812–1820.
15. Hervé R., Secker T.J., Keevil C.W. Current risk of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease in the UK: efficacy of available cleaning chemistries and reusability of neurosurgical instruments. *J. Hosp. Infect.* 2010; 75 (4): 309–313.
16. Klein M.A., Frigg R., Flechsig E. et al. A crucial role for B cells in neuroinvasive scrapie. *Nature* 1997; 390 (6661): 687–690.
17. Kovacs G.G., Budka H. Molecular pathology of human prion diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2009; 10: 976–999.
18. Kovacs G.G., Budka H. Prion diseases: from protein to cell pathology. *Am. J. Pathol.* 2008; 172 (3): 555–565.
19. Kovacs G.G., Gelpi E., Ströbel T. et al. Involvement of the endosomal-lysosomal system correlates with regional pathology in Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2007; 66 (7): 628–636.
20. Kovacs G.G., Head M.W., Hegyi I. et al. Immunohistochemistry for the prion protein: comparison of different monoclonal antibodies in human prion disease subtypes. *Brain Pathol.* 2002; 12 (1): 1–11.
21. Kovacs G.G., Kurucz I., Budka H. et al. Prominent stress response of Purkinje cells in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurobiol. Dis.* 2001; 8 (5): 881–889.
22. Kovacs G.G., Preusser M., Strohschneider M., Budka H. Subcellular localization of disease-associated prion protein in the human brain. *Am. J. Pathol.* 2005; 166 (1): 287–294.
23. Kunzi V., Glatzel M., Nakano M.Y. et al. Unhindered prion neuroinvasion despite impaired fast axonal transport in transgenic mice overexpressing four-repeat tau. *J. Neurosci.* 2002; 22 (17): 7471–7477.
24. Ladogana A., Puopolo M., Croes E.A. et al. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia and Canada. *Neurology.* 2005; 64 (90): 1586–1591.
25. Lawson V.A., Stewart J.D., Masters C.L. Enzymatic detergent treatment protocol that reduces protease-resistant prion protein load and infectivity from surgical-steel monofilaments contaminated with a human-derived prion strain. *J. Gen. Virol.* 2007; 88 (Pt 10): 2905–2914.
26. Lehmann S., Pastore M., Rodez-Kreuz C. et al. New hospital disinfection processes for both conventional and prion infectious agents compatible with thermosensitive medical equipment. *J. Hosp. Infect.* 2009; 72 (4): 342–350.
27. Liberski P.P., Sikorska B., Bratosiewicz-Wasik J. et al. Neuronal cell death in transmissible spongiform encephalopathies (prion diseases) revisited: from apoptosis to autophagy. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2004; 36 (12): 2473–2490.
28. Ludewigs H., Zuber C., Vana K. Therapeutic approaches for prion disorders. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 2007; 5 (4): 613–630.
29. Lumley J.S., CJD Incidents Panel, Engineering and Scientific Advisory Committee-Pr., National Blood Transfusion Committee; Serious Hazards of Transfusion Committee. The impact of Creutzfeldt-Jakob disease on surgical practice. *Ann. R. Coll Surg. Engl.* 2008; 90 (2): 91–94.
30. Manuelidis L., Yu Z.X., Barquero N., Mullins B. Cells infected with scrapie and Creutzfeldt-Jakob disease agents produce intracellular 25-nm virus-like particles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007; 104: 1965–1970.
31. Montrasio F., Frigg R., Glatzel M. et al. Impaired prion replication in spleens of mice lacking functional follicular dendritic cells. *Science* 2000; 288 (5469): 1257–1259.
32. Murray K., Peters J., Stelitano L. et al. Is there evidence of vertical transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2011; 82 (7): 729–731.
33. Notari S., Moleres F.J., Hunter S.B. et al. Multiorgan detection and characterization of protease-resistant prion protein in a case of variant CJD examined in the United States. *PLoS One.* 2010; 5 (1): e8765.
34. Otto M., Cepek L., Ratzka P. et al. Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CJD: A double-blind study. *Neurology* 2004; 62 (5): 714–718.
35. Parchi P., Giese A. Phenotypic variability of sporadic human prion disease and its molecular basis: past, present, and future. *Acta Neuropathol.* 2011; 121: 91–112.
36. Parchi P., Giese A., Capellari S. et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann. Neurol.* 1999; 46 (20): 224–233.
37. Peden A.H., Ironside J.W. Review: pathology of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Folia Neuropathol.* 2004; 42 Suppl. A: 85–91.
38. Peden A.H., Ritchie D.L., Head M.W., Ironside J.W. Detection and localization of PrP^{Sc} in the skeletal muscle of patients with variant, iatrogenic, and sporadic forms of Creutzfeldt-Jakob disease. *Am. J. Pathol.* 2006; 168 (3): 927–935.
39. Peden A.H., Ritchie D.L., Uddin H.P. et al. Abnormal prion protein in the pituitary in sporadic and variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Gen. Virol.* 2007; 88 (Pt 3): 1068–1072.
40. Peretz D., Supattapone S., Giles K. et al. Inactivation of prions by acidic sodium dodecyl sulfate. *J. Virol.* 2006; 80 (1): 322–331.
41. Ponte M.L. Insights into the management of emerging infections: regulating variant Creutzfeldt-Jakob disease transfusion risk in the UK and the US. *PLoS Med.* 2006; 3 (10): e342.
42. Prusiner S.B. Prions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998; 95 (23): 13363–13383.
43. Puopolo M., Ladogana A., Vetrugno V., Pacchiari M. Transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion: risk factor or possible biases. *Transfusion.* 2011; 51 (7): 1556–1566.
44. Relano-Ginés A., Gabelle A., Lehmann S. et al. Gene and cell therapy for prion diseases. *Infect. Disord. Drug Targets.* 2009; 9 (1): 58–68.

45. Rogez-Kreuz C., Yousfi R., Soufflet C. et al. Inactivation of animal and human prions by hydrogen peroxide gas plasma sterilization. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2009; 30 (8): 769–777.
46. Safar J., Wille H., Itri V. et al. Eight prion strains have PrP(Sc) molecules with different conformations. *Nat. Med.* 1998; 4 (10): 1157–1165.
47. Sanchez-Juan P., Bishop M.T., Croes E.A. et al. A polymorphism in the regulatory region of PRNP is associated with increased risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *BMC Med. Genet.* 2011; 12: 73.
48. Sanchez-Juan P., Cousens S.N., Will R.G., van Duijn C.M. Source of variant Creutzfeldt-Jakob disease outside United Kingdom. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13 (8): 1166–1169.
49. Spencer M.D., Knight R.S., Will R.G. First hundred cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease: retrospective case note review of early psychiatric and neurological features. *BMJ.* 2002; 324 (7352): 1479–1482.
50. Trevitt C.R., Collinge J. A systematic review of prion therapeutics in experimental models. *Brain* 2006; 129 (Pt 9): 2241–2265.
51. Ward H.J., Everington D., Cousens S.N. et al. Risk factors for variant Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Ann. Neurol.* 2006; 59 (1): 111–120.
52. Westergard L., Christensen H.M., Harris D.A. The cellular prion protein (PrP(C)): its physiological function and role in disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 2007; 1772 (6): 629–644.
53. White M.D., Mallucci G.R. Therapy for prion diseases. Insights from the use of RNA interference. *Prion* 2009; 3 (3): 121–128.
54. WHO Infection Control Guidelines for Transmissible Spongiform Encephalopathies. Report of a WHO consultation Geneva, Switzerland, 23–26 March 1999. www.who.int/csr/resources/publications/bse/whocdscsrph2003.pdf
55. Will R.G. Acquired prion disease: iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. *Br. Med. Bull.* 2003; 66: 255–265.
56. Yuan J., Xiao X., McGeehan J. et al. Insoluble aggregates and protease-resistant conformers of prion protein in uninfected human brains. *J. Biol. Chem.* 2006; 281 (460): 34848–34888.

Creutzfeldt-Jakob disease: current issues (review)

A.V. Peresedova, I.A. Zavalishin

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

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease, prion

Creutzfeldt-Jakob disease and others human prion diseases are fatal neurodegenerative conditions. Etiologic classification includes sporadic, hereditary and acquired forms. Conformational change of the normal (cellular) form of prion protein (PrP^c) to a pathological form (PrP^{Sc}) is considered central to formation of the infectious agent. In this article the molecular classification of sporadic CJD, the phenotypic variability and the major pathogenetic pathways in prion diseases

have been analyzed. The unique resistance of prions to classic methods of decontamination, and evidence that prion diseases can be transmitted iatrogenically pose a serious control to decontamination procedures. Many therapeutic strategies have been tested as potential treatments for prion diseases in cell cultures and in animals. But only few trials of human prion disease have been published or ongoing.

Контактный адрес: Переседова Анастасия Вячеславовна – ст. науч. сотр. VI неврологического отделения ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-10.

Завалишин И.А. – зав. VI неврологическим отделением ФГБУ «НЦН» РАМН.

Кафедра неврологии и нейрохирургии с клиникой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (к 115-летию со времени организации)

А.А. Скоромец, А.В. Амелин, Е.Р. Баранцевич, В.М. Казаков, С.В. Можаяев, Т.А. Скоромец, В.А. Сорокоумов, Н.В. Шулешова



В 2012 г. исполняется 115 лет с момента организации в Петербурге Женского медицинского института, основанного в 1897 г. Для преподавания нервных болезней курсисткам третьего курса в 1900 г. была организована кафедра нервных и душевных болезней. За более чем столетнюю историю юридическое название этого вуза и самой кафедры несколько раз изменялось:

1897–1918 гг. – Петербургский Женский медицинский институт (решением Государственного Совета от 21.07.1895 г.);

1918–1924 гг. – Петроградский медицинский институт;

1924–1936 гг. – Ленинградский медицинский институт;

1936–1994 гг. – 1-й Ленинградский медицинский институт им. акад. И.П. Павлова (Постановление Совета народных комиссаров СССР № 370 от 27.02.1936 г.);

С 1994 г. – Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (приказ Государственного Комитета РФ по высшему образованию № 586 от 15.06.1994 г. и приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ № 127 от 23.06.1994 г.).

Последнее изменение названия университета проведено при внесении записи в Единый государственный реестр юриди-

ческих лиц от 19.07.2011 г. (серия 78 № 008324871) и теперь полное его название: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ГБОУ ВПО СПбГМУ им. И.П. Павлова Минздравсоцразвития России).

Основоположником кафедры нервных и душевных болезней ЖМИ по праву считается Владимир Михайлович Бехтерев, который явился первым ее заведующим (1900–1913). В последующие исторические периоды, связанные с преобразованиями общественно-политической жизни государства, название кафедры неоднократно корректировалось и изменялось. В 1915 г. произошло разделение этой кафедры на две: кафедру психиатрии и кафедру нервных болезней, которая с 1990 г. и по настоящее время носит название «кафедра неврологии и нейрохирургии с клиникой». На период организации кафедры В.М. Бехтерев был уже ученым с мировым именем, создателем Петербургской психоневрологической школы. Всемирную известность приобрели его оригинальные исследования в области анатомии нервной системы, которые были изложены в фундаментальной книге «Проводящие пути спинного и головного мозга» (1898) и переведены на немецкий и французский языки. Работа была удостоена премии имени Бэра. Анатомические исследования В.М. Бехтерева привели в систему все известные в литературе данные о проводящих путях головного и спинного мозга, уточнили и значительно дополнили их.

Вторая серия работ В.М. Бехтерева была посвящена изучению функций мозга и систематизирована в книге «Основы учения о функциях мозга» (1903). В.М. Бехтерев был исключительно наблюдательным врачом и описал много новых болезненных форм (острая мозжечковая атакия при алкоголизме, особая форма лицевого тика, одеревенелость позвоночника, рассеянный сифилитический склероз, хорейская падухая и др.) и важных в диагностическом отношении симптомов (орбикулярный рефлекс, лопаточно-плечевой рефлекс, запястно-пальцевой рефлекс на руке, тыльно-пальцевой рефлекс стопы и др.). Всего им описано 15 новых рефлексов и более 10 неизвестных до него симптомов поражения нервной системы. Изданные лекции В.М. Бехтерева «Общая диагностика болезней нервной системы» (1911) пользовались огромной популярностью среди многочисленных невропатологов и психиатров. В целом им опубликовано более 600 научных трудов. С 1902 г. клиника нервных болезней ЖМИ становится крупным центром научно-неврологической деятельности в Санкт-Петербурге. Ежегодно (1902–1913) издавались «Отчеты научных собраний врачей СПб клиники душевных и нервных болезней». В.М. Бехтерев оставил клинику в 1913 г.

С 1915 по 1936 гг. кафедрой нервных болезней возглавлял Михаил Павлович Никитин. Диссертацию на степень доктора медицины М.П. Никитин подготовил на физиологическую тему – «О влиянии головного мозга на функцию молочной железы», 1905. Работа посвящена проблеме локализации мозговых функций. Дальнейшие научные труды М.П. Никитина были посвящены различным вопросам клиники и патанатомии нервной системы. В последние 10 лет М.П. Никитин особое внимание уделял изучению клиники и лечения опухолей головного мозга; он был консультантом нейрохирургической клиники Ленинградского травматологического института, которое возглавил один из инициаторов советской нейрохирургии А.Л. Поленов. Плодом

совместной работы этих лет явился «Краткий курс хирургической невропатологии», составленный А.Л. Поленовым, М.П. Никитиным и А.Ю. Созон-Ярошевичем. Это было первое в СССР руководство по нейрохирургии. Вместе с тем содружество в работе невропатологов и нейрохирургов послужило толчком к созданию учреждения нового типа – нейрохирургического института. М.П. Никитин был крупным общественным деятелем, при его содействии в 1924 г. было организовано ленинградское Общество невропатологов. После слияния Общества невропатологов с психиатрами он оставался председателем секции невропатологов. Консультируя в нейрохирургической клинике Государственного травматологического института, М.П. Никитин руководил циклом специальных занятий с нейрохирургами, был участником научных совещаний, получивших название «Павловские среды». В 2009 г. отмечалось 130-летие со дня его рождения; выпущен труд – «Профессор М.П. Никитин и наше время», СПб. Изд. «Политехника». 2009. – 714 с.

В 1938–1954 гг. кафедрой возглавлял Евгений Леонидович Вендерович, которому довелось работать в блокадном Ленинграде во время Великой Отечественной войны. С именем Е.Л. Вендеровича связано новое исследовательское направление кафедры – изучение морфологии, физиологии и патологии проводниковых систем головного мозга. Часть этих исследований проводилась Е.Л. Вендеровичем самостоятельно, часть – совместно с М.П. Никитиным и Б.Н. Клоссовским. Е.Л. Вендерович разработал метод изготовления непрерывных срезов осмированных препаратов через весь головной мозг путем использования большого подводного микротомы. Используя метод вторичной проводниковой дегенерации, Е.Л. Вендерович уточнил ход некоторых чувствительных систем в белом веществе мозга и места их окончания в коре. Эти морфологические данные имели не только теоретическое значение, но и способствовали изучению механизмов развития некоторых клинических явлений. На их основе А.Л. Поленов предложил операцию субкортикальной пирамидотомии при фокальной эпилепсии.

Результаты этих исследований отчасти были опубликованы в обстоятельной монографии «Новые данные о ходе чувствительной, слуховой и зрительных систем в гемисферах и о необходимости хирургического обследования и воздействия на внутрибороздную кору при операциях на кортикальных проекционных зонах» (1916). Позже написана другая экспериментально-морфологическая работа «О ядре заднего продольного пучка, о возникновении из него нисходящих волокон в заднем продольном пучке и об их вероятном отношении к автоматическим установкам головы» и клинко-нейрогистологическая работа «Распространение проводниковых изменений в центральной нервной системе при боковом амиотрофическом склерозе».

Ряд работ Е.Л. Вендеровича посвящен миелогенезу центральной нервной системы, архитектонике поля “19” Бродмана и воздействиям височной и лобной долей на мозжечок. Представляют интерес и клинко-морфологические работы по синдрому Желино и паралитической тяжелой миастении. Ряд работ был посвящен изучению этиологии и патогенеза субарахноидальных кровоизлияний. В период Великой Отечественной войны Е.Л. Вендерович вел большую консультативную работу в военных госпиталях в блокадном Ленинграде. Широкую известность и признание получила разработанная им классификация последствий закрытой травмы головного мозга. Под руководством и

непосредственном участии Е.Л. Вендеровича на кафедре был создан музей макропрепаратов головного и спинного мозга при различных заболеваниях. В 2011 г. отмечено 130-летие со дня его рождения и выпущены труды («Профессор Е.Л. Вендерович и наше время». СПб. Издательство «Политехника». 2011. — 325 с.).

С 1955 по 1970 гг. кафедрой неврологии 1 ЛМИ им. акад. И.П. Павлова руководил профессор Дмитрий Константинович Богородинский, в научно-исследовательской работе которого преобладали клиничко-морфологическое и клиничко-физиологическое направления. Особое внимание было уделено нейроонкологии, в частности, клинике и патоморфологии опухолей спинного мозга. Монография «Синдром кранио-спинальной опухоли» (Ташкент, 1936) получила широкую известность, а результаты этих исследований были включены в фундаментальное зарубежное руководство по нейрохирургии, изданное проф. Г. Кушингом в конце 1930-х гг. Ряд исследований Д.К. Богородинского посвящен нейроинфекциям (проблемам рассеянного склероза и вирусного острого энцефаломиелимита, сифилитических поражений нервной системы). Изучая изменения спинномозговой жидкости при различных инфекционных поражениях нервной системы, он первым в нашей стране (в 1927 г.) показал диагностическое значение сулемово-фуксиновой пробы ликвора (коллоидная реакция Таката-Ара) при нейросифилисе.

Заслуживают внимания патологоанатомические работы по вегетативным (симпатическим) атрофическим параличам скелетных мышц, а также по патогенезу атаксии при псевдотабетическом полиневрите, который, по мнению Д.К. Богородинского, является вариантом синдрома Гийена-Барре-Штроля. Особое место занимают работы Д.К. Богородинского, посвященные сосудистой патологии головного и спинного мозга. Он уточнил и расширил имевшиеся ранее сведения о синдроме ишемии в бассейне некоторых артериальных стволов (задняя мозговая, верхняя мозжечковая, основная и позвоночная артерии), получил новые данные о патогенезе синдрома Бабинского-Нажотта. В начале 1960-х гг. Д.К. Богородинский был инициатором изучения в нашей стране расстройств спинного мозгового кровообращения. Совместно с А.А. Скоромцом были установлены новые данные о васкуляризации спинного мозга. В 1966 г. Д.К. Богородинский начал развивать на кафедре новое научное направление — изучение наследственных болезней нервно-мышечной системы. В 2008 г. отмечено 110-летие со дня его рождения и выпущены труды («Краниовертебральная патология». М. Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». 2008. — 288 с.).

С 1970 по 1975 гг. кафедрой нервных болезней 1 ЛМИ им. акад. И.П. Павлова заведовал профессор Аркадий Иванович Шварев, выпускник Военно-медицинской академии, где он работал под руководством профессора А. В. Триумфова. Научная деятельность А.И. Шварева в академии развивалась преимущественно по трем направлениям: 1) изучение влияния острой гипоксии на нервную систему человека; 2) исследование нейроинфекций (менингиты, рассеянный склероз, энтеровирусные инфекции) и демиелинизирующих заболеваний; 3) исследования в области военной невропатологии. Им была изучена эффективность использования гипоксических проб в дифференциальной диагностике судорожных и других пароксизмальных приступов. В большинстве его печатных работ (свыше 60) анализировались вопросы клиники и лечения вирусных и бактериальных менингитов, менингоэнцефалитов, менингомиелитов, менинго-полира-

дикулоневритов, полирадикулоневрита Гийена-Барре и рассеянного склероза. А.И. Шварев — соавтор руководства «Военная невропатология» (1968) и «Руководства к практическим занятиям по нервным болезням» (совместно с Д.К. Богородинским и А.А. Скоромцом, 1977). В течение 20 лет он работал внештатным научным редактором издательства «Медицина». Под его редакцией вышло четыре издания учебника А.В. Триумфова «Топическая диагностика заболеваний нервной системы». В связи с 90-летием со дня его рождения опубликована статья в «Журнале неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова» (2011, том III, № 5, с. 69–70).

Начиная с 1975 г. и по настоящее время, т.е. в течение более 36 лет, кафедрой заведует академик РАМН, профессор Александр Анисимович Скоромец — блестящий клиничко-невролог, мануальный терапевт и прекрасный педагог. Александр Анисимович сумел не только сохранить, но и приумножил традиции кафедры в воспитании кадров и развитии ее научно-педагогического потенциала. В начале XXI века на кафедре неврологии и нейрохирургии одновременно работали 12 профессоров и 7 доцентов. Под руководством А.А. Скоромца защищено более 80 кандидатских и докторских диссертаций, опубликовано свыше 870 научных работ. Неугомонный исследователь, он активно делится своим опытом и знаниями с российскими и зарубежными коллегами. Подготовленные на кафедре неврологии и нейрохирургии врачи работают практически во всех регионах постсоветского пространства и во многих странах мира: Китае, США, Канаде, Мексике, Венесуэле Австралии, Кубе, Алжире, Конго, Сьерра-Леоне, Сирии, Ливии, Ливане, Великобритании, Франции, Германии, Болгарии, Чехии, Словакии, Йемене, Индии, Израиле и др. Под руководством А.А. Скоромца кафедра продолжает научные исследования по различным направлениям: сосудистым заболеваниям головного и спинного мозга; спондилогенным заболеваниям нервной системы; демиелинизирующим и нейродегенеративным заболеваниям (рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера); заболеваниям периферической нервной системы (синдром Гийена-Барре-Штроля, хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, неинфекционные полиневриты и др.); поражениям нервной системы при сахарном диабете, порфирии; по изучению клиники и генетики нервно-мышечных заболеваний (лице-лопаточно-плечевая и лице-лопаточно-перонеальная мышечная дистрофия, спинальная мышечная атрофия, митохондриальные болезни, миастения, воспалительные миопатии, конгенитальные миопатии, метаболические болезни); травмам, дизонтогенным, онкологическим заболеваниям нервной системы и др.

В 1998 г. был проведен новый пересмотр структуры кафедры и штатного расписания. Приказами Министерства здравоохранения РФ и Министерства высшего и среднего специального образования РФ для факультета постдипломного образования (ФПО университета) при кафедре создан «Курс неврологии, клиничко-нейродиагностики и традиционной медицины», а в 2008 г. на базе этого курса образована отдельная кафедра, которую возглавил профессор Е.Р. Баранцевич. Чуть раньше, в 2007 г., на базе Института мозга человека им. акад. Н.П. Бехтеревой образована кафедра нейрохирургии (заведующий — профессор С.В. Можаяев).

Являясь более 30 лет главным неврологом г. Ленинграда—Санкт-Петербурга, А.А. Скоромец много занимается вопросами организации высокоспециализированной помощи неврологическим больным Северо-Западного федерального округа РФ. Результатом активных деловых контактов с

неврологами Великобритании явилась организация в 1997 г. в клинике нервных болезней (бывшей больнице Эрисмана) первого в России сосудистого центра (инсультного блока – Unite Stroke) для лечения больных с инсультом мультидисциплинарной бригадой.

За последние годы при активном содействии А.А. Скоромца и В.А. Сорокоумова (заместителя главного невролога города по ангионеврологии) в Санкт-Петербурге создано 5 первичных и 2 региональных специализированных ангионеврологических центра. Под руководством А.А. Скоромца в регионе созданы и продолжают создаваться специализированные неврологические центры для ранней диагностики и повышения эффективности лечения целого ряда других неврологических заболеваний, имеющих высокую медико-социальную значимость (рассеянного склероза, паркинсонизма, эпилепсии, вертеброневрологических заболеваний и др.). Начиная с 2009 г., наладились международные связи кафедры неврологии с Университетом г. Торонто (Канада) по программе международного неврологического обучения резидентов с помощью телевидеоконференций с участием разных стран (Канады, России, Бразилии, Иордании, Чили, Австрии, США и др.) – NIRVE (отв. проф. Н.В. Шулешова, д.м.н. Д.И. Руденко). С помощью телемостов ежемесячно проводится обсуждение отдельных проблем неврологии резидентами зарубежных стран, интернами, клиническими ординаторами, молодыми врачами и даже студентами старших курсов СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и других медицинских учреждений города. Внедрение инновационных технологий имеет огромную перспективу и позволяет значительно усовершенствовать существующую образовательную систему в медицинских вузах Санкт-Петербурга.

Совершенствованию учебной программы по клинической неврологии и нейрохирургии для студентов медицинских вузов уделяется особое внимание. Опыт преподавания сотрудниками кафедры неврологии и нейрохирургии студентам лечебного факультета положен в основу издающихся с 1975 г. учебников, утвержденных Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России. Только в последние три года выпущены в свет учебники для студентов: «Пропедевтика клинической неврологии», «Нервные болезни» (два издания), «Нейрохирургия» и семь изданий руководства для врачей «Топическая диагностика заболеваний нервной системы». Эти книги являются широко востребованными как студентами, так и практическими врачами.

В течение последних лет академиком А.А. Скоромцом и сотрудниками кафедры опубликованы и выпущены в свет новые фундаментальные книги: «Соматоневрология», «Справочник врача-невролога», «Опухоли ствола головного мозга», «Ствол головного мозга (клиника и патофизиологические сопоставления)», «Спинальная ангионеврология», «Неврологический статус и его интерпретация» (2-е изд., 2010) с DVD-диском; подготовлено и выпущено учебное пособие «Практикум к занятиям в клинике неврологии» (2011), «Головокружения сосудистого генеза (клинические проявления, патогенез, диагностика и лечение)» (2011), «Черепные нервы (клинические и патофизиологические сопоставления)».

К 70-летию юбилею А.А. Скоромца в 2007 г. издана книга «Ступеньки к вершинам или неврологические сомнения» (СПб, Изд. «Политехника», 2007. 368 с.).

Контактный адрес: Скоромец Александр Анисимович – акад. РАМН, проф., докт. мед. наук, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, корп. 10. Тел.: +7 (812) 234-16-25; e-mail: askoromets@gmail.com

Амелин А.В. – проф. кафедры неврологии и нейрохирургии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова;

Баранцевич Е.Р. – зав. кафедрой неврологии и мануальной терапии ФПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова;

Казаков В.М. – проф. кафедры неврологии и нейрохирургии с клиникой СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова;

Можаев С.В. – проф. кафедры неврологии и нейрохирургии с клиникой СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова;

Скоромец Т. А. – проф. кафедры неврологии и нейрохирургии с клиникой СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова;

Сорокоумов В.А. – проф. кафедры неврологии и нейрохирургии с клиникой СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова;

Шулешова Н.В. – проф. кафедры неврологии и нейрохирургии с клиникой СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

II Национальный конгресс «Неотложные состояния в неврологии»

Д.В. Сергеев, Н.М. Князева, Е.В. Гнедовская

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

В декабре 2011 г. в Москве состоялся II Национальный конгресс «Неотложные состояния в неврологии», проводимый под эгидой Российской академии медицинских наук и ведущего российского научно-исследовательского неврологического учреждения Научного центра неврологии РАМН. Необходимость регулярного проведения этого знакового для отечественной неврологии мероприятия определяется огромной медицинской и социальной значимостью обсуждаемых проблем. Нейрореаниматология — одно из наиболее активно развивающихся направлений современной медицины, которое вбирает в себя последние технологические и фармакологические достижения и требует от врачей постоянного совершенствования знаний и навыков. Однако далеко не все новейшие научные и прикладные тенденции, рекомендации и алгоритмы диагностики и лечения становятся быстро доступными для практических врачей. Другой важной особенностью нейрореаниматологии является то, что тяжелое поражение нервной системы всегда сопровождается нарушением функций других органов и систем, и поэтому лечение таких больных не может быть эффективным без интеграции усилий множества специалистов. Учитывая это, основными задачами конгресса, как и ранее, стало проведение образовательных программ для врачей, обсуждение мультидисциплинарных подходов к оптимизации диагностики и лечения неотложных состояний, обмен с участниками конгресса знаниями и опытом лучших российских неврологов, нейрохирургов, анестезиологов-реаниматологов, врачей лучевой и функциональной диагностики, физиотерапевтов и реабилитологов.

Конгресс открылся пленарным заседанием, в ходе которого ведущие специалисты дали емкую характеристику современного состояния и перспектив развития ряда основных направлений нейрореаниматологии и связанных с ней дисциплин. Академик РАМН А.А. Потапов в своем выступлении подробно остановился на современных алгоритмах диагностики и лечения тяжелой черепно-мозговой травмы, рассказал о возможностях хирургического лечения таких пациентов, акцентировав особое внимание на новейших методах их реабилитации, включая применение стереолитографических моделей для реконструкции костей черепа после травмы. Современные принципы хирургического лечения нетравматических внутричерепных кровоизлияний были представлены членом-корреспондентом РАМН В.В. Крыловым, который подчеркнул все большую востребованность применения видеоскопических нейрохирургических методик. Особый взгляд на проблему инфекционных осложнений и сепсиса у неврологических и нейрохирургических пациентов, важность



которой все больше осознается в последнее время нейрореаниматологами, изложил в своем докладе член-корреспондент РАМН Б.Р. Гельфанд. Итог пленарного заседания был подведен выступлением проф. М.А. Пирадова, посвященным последним достижениям в неотложной неврологии с позиций доказательной медицины.

По сравнению с первым конгрессом, который проходил в 2009 г., в программе второго конгресса основной акцент был сделан на практические аспекты нейрореаниматологии. В его рамках были проведены 10 мастер-классов, на которых ведущие специалисты России обсуждали алгоритмы решения проблем, возникающих в повседневной работе при ведении пациентов в коматозном состоянии, с тяжелой черепно-мозговой травмой и субарахноидальным кровоизлиянием, менингитами, тяжелыми полинейропатиями, миастенией, эпилепсией, тромбозом мозговых вен и синусов, а также практические аспекты лечебного питания нейрореанимационных пациентов и особенности антибактериальной терапии.

Практическая направленность конгресса подчеркивалась и в ходе научных сессий и симпозиумов. Внимание большого количества участников привлекли семинары, посвя-

шенные общим вопросам нейрореаниматологии, проводимые под председательством проф. А.Н. Кондратьева и докт. мед. наук И.А. Савина. В ходе этих сессий обсуждались такие ключевые проблемы, как диагностика состояний измененного сознания, диагностика и лечение внутричерепной гипертензии, особенности проведения искусственной вентиляции легких и отлучения пациентов от ИВЛ, лечение водно-электролитных нарушений, делирия, судорог. Отдельная сессия, которой руководили проф. В.В. Гнездицкий и докт. мед. наук С.С. Петриков, была посвящена передовым методам нейромониторинга, лежащего в основе принятия терапевтических решений у нейрореанимационных больных.

Традиционно большое внимание было уделено проблеме тяжелого ишемического инсульта, в лечении которого в течение последних десятилетий произошли ощутимые положительные сдвиги, в основном, за счет внедрения тромболитической терапии. В рамках настоящего конгресса подробно обсуждался собственный опыт проведения тромболитической терапии в ведущих центрах РФ, и основные доклады были сфокусированы на сложностях и ошибках тромболитической терапии, особенностях ведения больных во время и после тромболитической терапии. Ряд сообщений был посвящен современным подходам к нейропротекции, причем обсуждались как фармакологические, так и нефармакологические (гипотермия) методики защиты мозга от ишемии.

Учитывая важность полиорганной недостаточности, которая сопровождает значительную долю пациентов с тяжелым поражением центральной и периферической нервной системы и часто определяет исход заболевания, в программу конгресса были включены отдельные научные сессии, посвященные диагностике, профилактике и лечению тромбоэмболических и инфекционных осложнений, которые относятся к ведущим экстрацеребральным причинам летальности пациентов, находящихся в критическом состоянии.

Как и во время предыдущего конгресса, состоялась сессия по неотложным состояниям в детской неврологии, председателями которой были профессора М.А. Лобов и А.П. Рачин. В этот раз спектр обсуждаемых вопросов был значительно расширен и включал в себя доклады, посвященные практически всем аспектам неотложной детской неврологии: от тяжелой черепно-мозговой травмы и эпилепсии до инфекционных заболеваний центральной нервной системы и болевых синдромов.

В ходе конгресса проводилась постерная сессия, по итогам которой были вручены две премии за лучший доклад. Первой премией были отмечены П.Р. Проказова, Г.И. Кунцевич и Ю.В. Рябинкина (Научный центр неврологии РАМН) за работу, посвященную ранней реабилитации больных с инсультом в отделении реанимации и интенсивной терапии. Вторая премия была вручена

А.М. Овезову, Е.Д. Надькиной, П.С. Мятчину, М.В. Пантелеевой и С.В. Брагиной (МОНИКИ им. М.В. Владимирского) за доклад о церебропротекции при внутривенной анестезии.

В ходе конгресса впервые состоялось вручение премий имени проф. П.Я. Гапонюка за работы в области сосудистой патологии мозга. Первая премия была вручена за работу «Оптимизация методов тромболитической терапии при острых ишемических нарушениях мозгового кровообращения» Д.Р. Хасановой (Казанский ГМУ), И.А. Вознюку (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова) и М.А. Домашенко (Научный центр неврологии РАМН). Второй премией была отмечена работа «Оценка мозгового кровотока в остром периоде ишемического инсульта с помощью мультимодального МРТ- и КТ-исследования» Д.В. Сергеева и А.С. Суслина (Научный центр неврологии РАМН). Третью премию получила работа Н.В. Пизовой (Ярославская государственная медицинская академия) «Инсульты у лиц молодого возраста с системными заболеваниями соединительной ткани и недифференцированными соединительнотканскими дисплазиями».

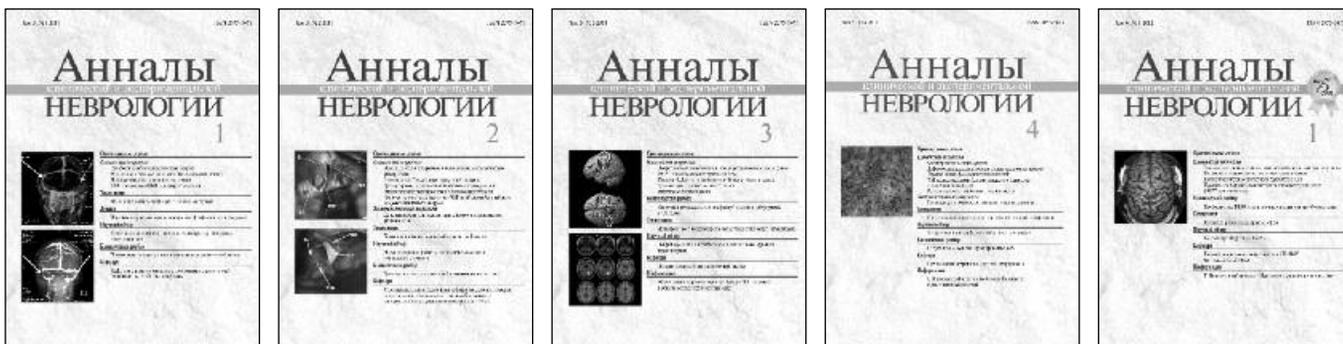
Интересная и насыщенная программа конгресса позволила уделить внимание практически всем основным научным направлениям и ключевым позициям практической неотложной неврологии: комам, тяжелым черепно-мозговым травмам, отеку мозга, внутричерепной гипертензии и гидроцефалии, кровоизлияниям в мозг и инфарктам мозга, субарахноидальным кровоизлияниям, тромбозам церебральных вен и синусов, нервно-мышечным заболеваниям, эпилепсии, энцефалитам и менингитам, соматическим и инфекционным осложнениям при критических состояниях. Благодаря широкому диапазону обсуждаемых проблем и высокому уровню докладов к участию в конгрессе удалось привлечь более 1400 слушателей из 155 городов Российской Федерации, представлявших 327 лечебных учреждений страны от Калининграда до Владивостока, а также врачей из СНГ и Европы. При этом среди участников были не только неврологи, нейрохирурги и реаниматологи, но и представители таких специальностей, как сосудистая хирургия, кардиология, педиатрия, психотерапия, травматология, эндокринология. По материалам конгресса был подготовлен сборник работ, содержащий аннотированные доклады и тезисы научных исследований, представляющий, по сути, современное руководство по нейрореаниматологии, в котором обобщен имеющийся опыт и новейшие достижения, касающиеся диагностики и лечения критических состояний. К началу форума вышел специальный выпуск газеты «Интерфарммедика», целиком посвященный II Национальному конгрессу «Неотложные состояния в неврологии».

Конгресс блестяще выполнил свою задачу, собрав вместе ведущих представителей различных медицинских специальностей, объединив их знания и опыт на благо помощи одной из наиболее сложных в медицине категорий пациентов.

Контактный адрес: Сергеев Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-22-08.

Князева Н.М. – мл. науч. сотр. научно-координационного отдела ФГБУ «НЦН» РАМН;

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



ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии» публикует статьи по всем проблемам заболеваний центральной и периферической нервной системы, фундаментальных нейронаук, истории неврологии, деятельности неврологических кафедр страны, а также по смежным с другими медицинскими специальностями проблемам.

В журнале публикуются передовые и оригинальные статьи, научные обзоры, лекции, клинические разборы, дискуссионные точки зрения, письма в редакцию и другие материалы. Все представляемые материалы проходят обязательное рецензирование и обсуждаются редакционной коллегией.

Общие правила. Рукопись должна быть представлена в двух экземплярах, напечатана 12-м кеглем через два межстрочных интервала на одной стороне белой бумаги форматом А4 (210 x 295 мм) с полями 2,5 см со всех сторон текста. Она должна включать: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова и сокращенный заголовок; 4) введение; 5) материалы и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) библиографический указатель; 9) таблицы; 10) подписи к рисункам; 11) иллюстрации.

К рукописи в обязательном порядке прилагается электронная версия, идентичная печатной, — на электронном носителе либо в виде файла (файлов), присланного в редакцию по электронной почте.

К статье необходимо приложить официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть подпись научного руководителя или иного официального лица, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице — подпись ответственного (корреспондирующего) автора.

Титульный лист должен содержать: 1) название статьи — информативное и достаточно краткое; 2) фамилии и инициалы авторов; 3) полное название учреждения, в котором выполнялась работа; 4) фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес с индексом, номера телефонов и факса, адрес электронной почты автора, ответственного за контакты с редакцией; должность и место работы соавторов; 5) сокращенный заголовок (колонитул) для помещения в верхней части страницы журнала.

Резюме печатается на отдельной странице, оно должно быть четким, информативным, компактным и полностью отражать основное содержание статьи. В нем следует избегать неконкретных выражений типа «в статье обсуждаются вопросы...», «разбирается проблема...» и т.п. Объем резюме — не более 200–250 слов. На этой же странице помещаются **ключевые слова** (от трех до десяти), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Обязательно представление резюме **на английском языке**, включая название статьи и учреждений, фамилии авторов и ключевые слова (при необходимости этот текст будет редактироваться).

Текст. Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10–12 страниц, объем клинических разборов — 5–8 страниц, объем лекций и научных обзоров — 12–15 страниц.

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

Введение. В нем формулируются цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые и по возможности недавние публикации.

Материалы (характеристика больных) и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных лиц), характеристика экспериментального материала, четко описываются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. Описание методов исследования должно давать возможность их воспроизведения. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указываются производитель и страна.

Результаты работы. Представляются в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией надо представлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ). Место, где в тексте должны быть помещены рисунок или таблица, отмечается на поле страницы квадратом, в котором дается номер рисунка или таблицы.

Обсуждение. В данном разделе необходимо обобщить и подчеркнуть новые и наиболее важные аспекты результатов проведенного исследования, обязательно в сопоставлении с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», а также дублировать подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение. При сравнительно небольшом объеме статьи разделы «Результаты» и «Обсуждение» могут быть объединены.

Таблицы. Каждая из них печатается на отдельной странице через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (при необходимости в таблицах можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения,

включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. В таблицах желательно указывать статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и значимости полученных различий.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) представляются в двух экземплярах. Фотографии должны быть выполнены в глянцевом варианте, представлены на электронном носителе с разрешением не менее 300 dpi (1:1). На оборотной стороне иллюстраций мягким карандашом необходимо указать фамилию автора (только первого), номер рисунка, обозначить его верх. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Подписи к иллюстрациям. Печатаются на отдельной странице через два межстрочных интервала с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и легенды, разъясняющей части рисунка, символы, стрелки и другие детали, которые могут быть неясны широкой аудитории читателей. В подписях к микрофотографиям указываются окраска (при необходимости) и степень увеличения.

Библиография (список литературы) печатается на отдельном листе или листах через два межстрочных интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются по алфавитному принципу: сначала отечественные авторы (или зарубежные, чьи работы опубликованы на русском языке), затем – зарубежные. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов при этом приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В списке литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, т.к. ознакомление с ними затруднительно.

Порядок составления списка следующий: а) автор(ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до четырех человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). Если в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город, где она издана, после двоеточия – название издательства, после запятой – год издания. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В кн.» («In») и фамилия(и) автора(ов) или редактора(ов), затем название книги и ее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводятся сокращенное название журнала и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – номер отечественного журнала (для иностранных журналов номер тома), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц.

Примеры библиографического оформления источников:

Книги

1. *Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В.* Гипертоническая энцефалопатия. М.: Медицина, 1987.
2. *Вольф П.* Эпилепсия чтения. В кн.: Темин П.А., Никанорова М.Ю. (ред.) Диагностика и лечение эпилепсий у детей. М.: Можайск-Терра, 1997: 188–195.
3. *Harding A.E.* The hereditary ataxias and related disorders. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984.
4. *Goldman S.M., Tanner C.* Etiology of Parkinson's disease. In: Jankovic J., Tolosa E. (eds.) Parkinson's disease and movement disorders. 3d ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998: 133–158.

Журналы

1. *Сергеев Д.В., Лаврентьева А.Н., Кротенкова М.В.* Методика перфузионной компьютерной томографии в диагностике острого ишемического инсульта. *Анналы клин. и эксперим. неврологии* 2008; 3 (2): 30–37.
2. *Block W., Karitzky J., Traber F. et al.* Proton magnetic resonance spectroscopy of the primary motor cortex in patients with motor neuron disease. *Arch. Neurol.* 1998; 55: 931–936.

Тезисы докладов

1. *Веделаев В.Р., Петров Н.Ю., Ростиславский Н.А. и др.* Клинические и биохимические особенности миодистрофии Дюшенна. В сб.: Миология на рубеже веков. Мат–лы 2-й Всерос. научно-практ. конф. М., 12–14 июля, 1990: 14–15.
2. *Markova E.D., Miklina N.I., Slominsky P.A. et al.* Phenotypic polymorphism in large Russian families with dopa-responsive dystonia. In: *Eur. J. Neurol.* 2005; 12 (Suppl. 2: Proceedings of the IX Congress of the European Federation of Neurological Societies): A99–A100.

Электронные публикации и базы данных

1. *Shulman L.M., Gruber-Baldini A.L., Anderson K.E. et al.* The evolution of disability in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2008: epub ahead.
2. Ataxia. <http://www.wemove.org/ataxia/>

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал либо сборник, не принимаются.

Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Подписка на журнал через почту

Подписной индекс
в каталоге «Пресса России»

29662

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Стоимость подписки

12 месяцев (четыре журнала в год) 1422 руб. 50 коп.
6 месяцев (два журнала в полугодие) 736 руб. 20 коп.
3 месяца (один журнал) 368 руб. 10 коп.

БЛАНК-ЗАКАЗ

Подписка на журнал через издательство ЗАО «РКИ Северо пресс»

Название организации (или ФИО) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

Номера журналов: (1, 2, 3, 4) нужное отметить

Отправьте заполненный бланк-заказ и квитанцию, оплаченную в любом отделении Сбербанка РФ (или их копию) по адресу: **125130, Москва, 4-й Новоподмосковный пер., д. 4, ЗАО «РКИ Северо пресс»** или по факсу: **(499) 159-98-47** или по E-mail: **soveropress@bk.ru**

Извещение

Форма № ПД-4

ЗАО «РКИ Северо пресс»

КПП: 770401001

(наименование получателя платежа)

7 7 0 4 1 9 3 7 2 1

(ИНН получателя платежа)

4 0 7 0 2 8 1 0 5 0 0 1 7 0 0 0 4 0 7

(номер счета получателя платежа)

в **ОАО «Банк Москвы»** БИК **0 4 4 5 2 5 2 1 9**

(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа **3 0 1 0 1 8 1 0 5 0 0 0 0 0 0 0 2 1 9**

Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии»

(наименование платежа)

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

Сумма платежа _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.

Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.

Подпись плательщика _____

Кассир

Квитанция

ЗАО «РКИ Северо пресс»

КПП: 770401001

(наименование получателя платежа)

7 7 0 4 1 9 3 7 2 1

(ИНН получателя платежа)

4 0 7 0 2 8 1 0 5 0 0 1 7 0 0 0 4 0 7

(номер счета получателя платежа)

в **ОАО «Банк Москвы»** БИК **0 4 4 5 2 5 2 1 9**

(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа **3 0 1 0 1 8 1 0 5 0 0 0 0 0 0 0 2 1 9**

Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии»

(наименование платежа)

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

Сумма платежа _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.

Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.

Подпись плательщика _____

Кассир



ПриЦельно быстро

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ НЕЙРОФАРМАКОЛОГИИ

ЦЕЛЛЕКС®

Инновационный нейропротектор

Препарат, обладающий выраженным нейропротективным действием, стимулирующий физиологическую и репаративную регенерацию нервной ткани



ЭФФЕКТИВНАЯ И БЕЗОПАСНАЯ ТЕРАПИЯ ИШЕМИЧЕСКИХ И ГЕМОМРАГИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ

- Восстановление коркового кровотока
- Уменьшение очага некроза
- Уменьшение зоны пенумбры
- Выраженный регресс общемозговой и очаговой неврологической симптоматики
- Снижение инвалидизации и улучшение качества жизни пациентов

МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РОССИИ
АССОЦИАЦИЯ НЕЙРОХИРУРГОВ РОССИИ
РОССИЙСКИЙ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. ПРОФ. А.Л. ПОЛЕНОВА
МОО «ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ»

При участии

Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова,

Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова

XI ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ



ПОЛЕНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

17 – 20 апреля 2012 года, Санкт-Петербург

ОРГКОМИТЕТ: 191025, Россия, Санкт-Петербург, а/я 2,
МОО «Человек и его здоровье»
Тел./факс: (812) 380 3155, (812) 380 3156
E-mail: ph@peterlink.ru
Web-сайт: www.congress-ph.ru
Куратор проекта – Адамчук Татьяна



МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:
Конгресс-центр гостиницы
PARK INN ПУЛКОВСКАЯ
пл. Победы, д. 1, ст. м. «Московская»

Темы научной программы конференции

- Травма нервной системы и ее последствия
- Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника
- Нейрохирургическая патология сосудов мозга и некоторые аспекты цереброваскулярной патологии
- Опухоли головного и спинного мозга
- Нейрохирургия детского возраста
- Эпилепсия
- Функциональная и реконструктивная нейрохирургия
- Нейроанестезиология и нейрореаниматология
- Нейрореабилитация
- Нейропротекция в нейрохирургии

VII международная школа «Артериовенозные мальформации»

Дискуссионные площадки

Прямая трансляция операции из РНХИ им.А.Л. Поленова.

Операцию проводит проф. Хернесниemi (Хельсинки)

Мастер-классы

Пленум Правления Ассоциации нейрохирургов России

Конференция молодых ученых по направлениям

**В рамках конференции состоится выставка
современных образцов медицинской техники
и лекарственных препаратов**

ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ!

ИНТЕГРАЦИЯ. ЖИЗНЬ. ОБЩЕСТВО. 2012

Интеграция.



Жизнь.
Общество.

Международная специализированная выставка и конгресс

10 – 12 мая 2012

Москва, ЦВК «ЭКСПОЦЕНТР»

www.integration.ru 

Для всех

Вход бесплатный

четверг–пятница | 10.00–18.00

суббота | 10.00–18.00



Контактная информация: тел.: +7 (495) 955 91 99, e-mail: integration@messedi.ru

При поддержке



Партнеры

Организаторы

Медицинская диагностика – 2012



**30 мая
– 1 июня**

**Москва, МВЦ
«Крокус-Экспо»**

Форум «Медицинская диагностика» является одним из главных событий года в сфере медицинской диагностики России. Это масштабный общенациональный проект, который ежегодно объединяет специалистов во всех областях диагностики – около 4000 делегатов из 70 регионов России и 25 стран мира. Традиционно Форум собирает руководителей органов здравоохранения, врачей-рентгенологов, радиологов, специалистов ультразвуковой и функциональной диагностики, медицинских физиков, ученых и преподавателей вузов.

Организаторы

Конгресс-оператор Форума – ЗАО «МЕДИ Экспо»

Форум проводится при поддержке ведущих научных обществ, ассоциаций и учреждений:



Общество специалистов по лучевой диагностике



Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики



Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине

В рамках Форума «Медицинская диагностика – 2012» пройдут крупные конгрессно-выставочные мероприятия:

- VI Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2012»
- IV Всероссийская конференция «Функциональная диагностика – 2012»
- III Международный учебный курс «Эхокардиография плода»
- IV Международная специализированная выставка «МЕДдиагностика – 2012»

Подробная информация и регистрация на сайте www.mediexpo.ru

КОРТЕКСИН®

Работу мозга — в здоровое русло



Показания к применению

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



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

www.geropharm.ru


ГЕРОФАРМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ



Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

Инновационный нейропротектор с доказанной эффективностью

- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте¹
- Способствует восстановлению неврологических нарушений при инсульте и черепно-мозговых травмах²
- Улучшает когнитивную функцию³



Сокращенная информация по назначению: Цераксон (Ceraхon). Регистрационный номер ЛСР-000089. МНН: цитиколин. Ампулы 4 мл по 500 мг или по 1000 мг, раствор для приема внутрь 30 мл (100 мг/мл). Показания к применению: острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии), восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, черепно-мозговая травма (ЧМТ), острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. Противопоказания: не следует назначать больным с выраженной ваготонией (преобладание тонуса парасимпатической части вегетативной нервной системы) и при гиперчувствительности к любому из компонентов препарата. В связи с отсутствием достаточных клинических данных не рекомендуется применять у детей до 18 лет. Способ применения и дозы: препарат назначают внутривенно и внутримышечно. Внутривенно препарат назначают в форме медленной внутривенной инъекции. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ) — 1000 мг каждые 12 ч с первых суток постановки диагноза, длительность курса не менее 6 недель. Восстановительный период ишемического, геморрагического инсультов и ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга — по 500-2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения — в зависимости от тяжести симптомов заболевания. Побочное действие: редко аллергические реакции, кратковременное изменение артериального давления. Полная информация по препарату и противопоказаниям содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Andersen M., Overgaard K., Meden P. et al. Stroke 1999; 30: 1464-1471.
2. Tazaki Y., Sakai E., Otomo E. et al. Stroke 1988; 19: 211-216.
3. Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G.S. et al. Arch Neurol 1996; 53: 441-448.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Регистрационный номер ЛСР 000089-311210 для перорального раствора, ЛСР 002287/07-270910 для инъекционных форм ООО "Никомед Дистрибьюшн Сентэ": РФ, 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1, Тел.: +7 (495) 933 5511, факс: +7(495) 502 1625, www.ceraxon.ru; www.nycomed.ru. Дата выпуска рекламы: ноябрь 2011



Nycomed: a Takeda Company